N°48 - JUIN 2013

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

DOSSIER
Ortho & rhumato

EXPERT DU MOIS

Dr Thines

ACTU — Journée Internationale de la Recherche Clinique

HISTOIRE — Premières pharmacopées

FINANCES — Secret bancaire sous pression

ÉVASION — Les plus beaux jardins de Sarthe et de Haute-Marne

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Semper Luxembourg vous offre 3 exemplaires du DVD Tango Libre de Frédéric Fonteyne.

1. INFORMATIONS ESSENTIELLES CRESTOR 5 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 10 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 20 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 40 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 5 mg: Chaque comprimé contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 94,88 mg de lactose monohydraté. 10 mg: Chaque comprimé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 91,3 mg de lactose monohydraté. 20 mg: Chaque comprimé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 182,6 mg de lactose monohydraté. 40 mg: Chaque comprimé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 168,32 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** 5 mg: Comprimé pelliculé. Comprimés ronds, de couleur jaune, gravés « ZD4522 » et « 5 » sur une face, l'autre face étant lisse. 10 mg: Comprimé pelliculé. Comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 10 » sur une face, l'autre face étant lisse. 20 mg: Comprimé pelliculé. Comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 20 » sur une face, l'autre face étant lisse. 40 mg: Comprimé pelliculé. Comprimés ovales, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » sur une face et « 40 » sur l'autre. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement de l'hypercholestérolémie** Adultes, adolescents et enfants de 10 ans ou plus avec une hypercholestérolémie primaire (de type IIa incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou dyslipidémie mixte (combinée) (type IIb), en complément au régime, lorsque le régime et d'autres traitements non-pharmacologiques (p. ex.: exercice, perte de poids) n'ont pas procuré de réponse adéquate. Hypercholestérolémie familiale homozygote, soit en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. l'aphérèse des LDL), soit si ces traitements ne sont pas appropriés. **Prévention des événements cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients estimés à haut risque d'avoir un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), en complément pour corriger d'autres facteurs de risque. **4.2. Posologie et mode d'administration** Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra poursuivre pendant toute la durée du traitement. La dose sera déterminée sur base individuelle en fonction de l'objectif poursuivi et de la réponse du patient, en se basant sur les directives courantes en la matière. CRESTOR peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture. **Traitement de l'hypercholestérolémie** La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). La dose peut être doublée après 4 semaines si besoin est (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques du RCP'). Suite à l'augmentation du taux de notification des effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses moins élevées (voir rubrique 'Effets indésirables'), le passage à une dose maximale de 40 mg ne sera envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). On recommandera de faire superviser le traitement par un spécialiste quand le patient commence à prendre la dose de 40 mg. **Prévention des événements cardiovasculaires** Dans l'étude sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg par jour (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Population pédiatrique** L'usage pédiatrique est exclusivement réservé aux spécialistes. Enfants et adolescents de 10 à 17 ans (garçons au stade de Tanner II et au-dessus et filles réglées depuis au moins 1 an) Chez les enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle est de 5 mg par jour. L'échelle habituelle de doses est de 5 à 20 mg une fois par jour en dose orale. L'ajustement de la dose doit être effectué selon la réponse individuelle et la tolérance chez les patients pédiatriques, comme prescrit par les recommandations sur le traitement pédiatrique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Les enfants et adolescents doivent être placés sous régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par la rosuvastatine; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par la rosuvastatine. La sécurité d'emploi et l'efficacité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population. L'utilisation du comprimé à 40 mg n'est pas appropriée chez les patients pédiatriques. Enfants de moins de 10 ans L'expérience chez les enfants de moins de 10 ans est limitée à un petit nombre d'enfants (âgés de 8 à 10 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, l'utilisation de CRESTOR n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 10 ans. **Usage chez les patients âgés** Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Aucun autre ajustement posologique relatif à l'âge n'est nécessaire. **Posologie chez les patients en insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de CRESTOR sont contre-indiqués (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Posologie chez les patients en insuffisance hépatique** On n'a pas observé d'augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient situés à 7 ou en deçà. Mais une augmentation de l'exposition systémique a été observée en cas de scores de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Chez ces patients, on envisagera d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). On ne dispose d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9. CRESTOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 'Contre-indications'). **Facteur racial** On a observé une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les patients d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients. **Polymorphismes génétiques** Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose journalière plus faible de CRESTOR est recommandée. **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie** La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients (voir rubrique 'Contre-indications'). **Traitements concomitants** La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris la rhabdomyolyse) est augmenté lorsque CRESTOR est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par CRESTOR doit être envisagé. Dans les situations où la co administration de ces médicaments avec CRESTOR est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements de la posologie de CRESTOR doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.3. Contre-indications** CRESTOR est contre-indiqué: - chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients; - chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive y compris en cas d'élévations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS); - chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min); - chez les patients présentant une myopathie; - en cas de traitement concomitant avec la ciclosporine; - en cas de grossesse, d'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent: - l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min); - l'hypothyroïdie; - les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires; - les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou des fibrates; - une consommation excessive d'alcool; - les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques; - les patients asiatiques; - l'usage concomitant de fibrates. (voir les rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Effets rénaux On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigette - chez des patients traités par de fortes doses de CRESTOR, particulièrement avec 40 mg, le plus souvent il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. La protéinurie ne constitue pas un signe avant-coureur d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 'Effets indésirables'). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. On envisagera d'évaluer la fonction rénale au cours du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg. Effets sur les muscles squelettiques On a observé des effets sur les muscles squelettiques tels que des myalgies, une myopathie et rarement une rhabdomyolyse chez des patients traités par CRESTOR à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'utilisation d'ézétimibe en combinaison avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Cette combinaison doit être utilisée avec prudence. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse en relation avec CRESTOR observés lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. *Contrôle de la créatine-kinase* On ne devra pas contrôler la créatine-kinase (CK) après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait semer la confusion dans l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), un test de confirmation sera effectué dans les 5-7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK > 5 x LNS, on ne commencera pas le traitement. *Avant de commencer le traitement* CRESTOR, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent: • l'insuffisance rénale; • l'hypothyroïdie; • les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires; • les antécédent de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou des fibrates; • une consommation excessive d'alcool; • un âge supérieur à 70 ans; • les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions', 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP); • l'usage concomitant de fibrates. Chez ces patients, le risque du traitement sera évalué en fonction du bénéfice possible et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), le traitement ne sera pas commencé. *Au cours du traitement* On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable, toute faiblesse ou toute crampe, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Chez ces patients, on mesurera les taux de CK. Le traitement sera arrêté si ces taux sont très élevés (> 5 x LNS) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent ≤ 5 x LNS). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire CRESTOR ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase à la dose la plus basse et en maintenant le patient sous étroite surveillance. Une surveillance en routine des taux de CK n'est pas justifiée chez des patients asymptomatiques. De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine. Dans des essais cliniques, on n'a mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques chez le petit nombre de patients prenant CRESTOR et un traitement concomitant. On a cependant observé une augmentation de l'incidence des cas de myosite et de myopathie chez les patients traités par d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des fibrates, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs des protéases et des antibiotiques du groupe des macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en traitement concomitant avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de CRESTOR et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices à retirer d'un changement ultérieur des taux de lipides obtenue par l'usage combiné du CRESTOR, de fibrates ou de niacine vis-à-vis des risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). CRESTOR ne sera pas utilisé chez les patients présentant des symptômes aigus et sévères évoquant la myopathie ou chez les patients prédisposés à développer une insuffisance rénale consécutivement à de la rhabdomyolyse (p. ex.: septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques sévères, troubles endocriniens, perturbation au niveau des électrolytes ou convulsions incontrôlées). Effets hépatiques Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, CRESTOR sera utilisé avec précaution chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Il est conseillé de tester la fonction hépatique avant le traitement et 3 mois après le début de ce traitement. La prise de CRESTOR sera arrêtée ou la dose sera réduite si les taux des transaminases sériques sont supérieurs à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Le nombre de rapports d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) observés pendant la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose de 40 mg. Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, on traitera d'abord la pathologie sous-jacente avant de commencer le traitement par CRESTOR. Facteur racial Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques, par comparaison aux Caucasiens (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration, 'Contre-indications' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Inhibiteurs des protéases Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Aussi bien le bénéfice hypolypémiant de l'utilisation de CRESTOR chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases que l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de doses de CRESTOR chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases doivent être pris en considération. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de CRESTOR ne soit ajustée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Intolérance au lactose Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficience de la lactase Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Maladie pulmonaire interstitielle Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors du traitement à long terme (voir rubrique 'Effets indésirables'). Les caractéristiques de celles-ci peuvent inclure dyspnée, toux non-productive et détérioration de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par les statines doit être interrompu. Diabète sucré Certaines données suggèrent qu'en tant que classe, les statines augmentent le glucose sanguin et chez certains patients ayant un risque élevé de développer un diabète dans le futur, peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel des soins diabétiques formels sont appropriés. Cependant, ce risque est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être une raison pour arrêter le traitement par des statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être contrôlés aux niveaux clinique et biochimique selon les recommandations nationales. Dans l'étude JUPITER, la fréquence totale rapportée du diabète sucré était de 2,8% sous rosuvastatine et de 2,3% sous placebo, principalement chez les patients avec un taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l. Population pédiatrique L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractères secondaires de la maturation sexuelle par les stades de Tanner chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans prenant de la rosuvastatine est limitée à une période d'un an. Après 52 semaines de traitement dans l'étude, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). L'expérience dans les études cliniques chez les patients enfants et adolescents est limitée et les effets de la rosuvastatine à long terme (> 1 an) sur la puberté sont inconnus. Dans une étude clinique chez les enfants et adolescents prenant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, des élévations de CK > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment par comparaison aux observations faites dans les études cliniques chez les adultes (voir rubrique 'Effets indésirables'). **4.5. Effets indésirables** Les effets indésirables observés avec CRESTOR sont généralement modérés et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par CRESTOR ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables. Tableau des effets indésirables Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. La fréquence des effets indésirables est évaluée selon la convention suivante: Fréquent (≥1/100 à < 1/10); Peu fréquent (≥1 000 à <1/100); Rare (≥1/10 000 à < 1/1 000); Très rare (<1/10 000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation Classe de Système d'organes Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Indéterminé Affections hématologiques et du système lymphatique Rare** Thrombocytopénie **Affections du système immunitaire Rare** Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème **Affections endocriniennes Fréquent** Diabète de type II[1] Affections psychiatriques **Indéterminé** Dépression **Affections du système nerveux Fréquent** Céphalées Sensations vertigineuses **Très rare** Polyneuropathie Perte de mémoire **Indéterminé** Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Indéterminé** Toux Dyspnée **Affections gastro-intestinales Fréquent** Constipation Nausée Douleur abdominale **Rare** Pancréatite **Indéterminé** Diarrhée **Affections hépatobiliaires Rare** Augmentation des transaminases hépatiques **Très rare** Ictère Hépatite **Affections de la peau et du tissus sous-cutané Peu fréquent** Prurit Rash Urticaire **Indéterminé** Syndrome de Stevens-Johnson **Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent** Myalgie **Rare** Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse **Très rare** Arthralgie **Indéterminé** Myopathie nécrosante à médiation auto-immune **Affections du rein et des voies urinaires Très rare** Hématurie Affections des organes de reproduction et du sein **Très rare** Gynécomastie **Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent** Asthénie **Indéterminé** (Œdème [1] : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol /l, IMC> 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension). Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fréquence des effets indésirables dépendra de la dose. **Effets rénaux** On a observé de la protéinurie – le plus souvent d'origine tubulaire – détectée par un test avec tigette, chez des patients traités par CRESTOR. Des passages des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage ont été momentanément observés au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces» à « ++ » a été observée avec une dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience post-après commercialisation actuelle. Une hématurie a été observée chez des patients traités par CRESTOR. Les études cliniques montrent que la fréquence est faible. **Effets sur les muscles squelettiques** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques - par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu - chez des patients traités par CRESTOR, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation des taux de CK reliée à la dose, a été observée chez des patients traités par de la rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LNS), le traitement sera interrompu (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Effets au niveau du foie** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a noté une augmentation des transaminases en relation avec la dose, chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine. Ces cas étaient majoritairement légers, asymptomatiques et transitoires. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: Dysfonctionnement sexuel Cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') Tendinopathie, parfois compliquée par une rupture Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'affections rénales sévères et d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose à 40 mg. **Population pédiatrique** Dans une étude clinique de 52 semaines, des augmentations de créatine kinase > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** NV AstraZeneca SA Rue E. Van Ophem, 110 B-1180 Bruxelles Tel. +32 (0)2/370 48 11 **6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** CRESTOR 5 mg comprimés: plaquette: BE276945 conditionnement HDPE: BE276963 CRESTOR 10 mg comprimés: plaquette: BE250187 conditionnement HDPE: BE250205 CRESTOR 20 mg comprimés: plaquette: BE250223 conditionnement HDPE: BE250241 RESTOR 40 mg comprimés: plaquette: BE250266 conditionnement HDPE: BE250284 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit: 12-2012. A. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 03-2013.

CRESTOR 5 mg • 28 comprimés • € 24,69
CRESTOR 10 mg • 28 comprimés • € 31,45
CRESTOR 10 mg • 98 comprimés • € 83,04
CRESTOR 20 mg • 28 comprimés • € 45,59
CRESTOR 20 mg • 98 comprimés • € 127,48
CRESTOR 40 mg • 28 comprimés • € 76,67
CRESTOR 40 mg • 98 comprimés • € 198,58

Vivre plus longtemps le cœur tranquille
CRESTOR® amène plus de patients à risque CV élevé sous les valeurs cibles, avec une meilleure efficacité sur le LDL-C et le HDL-C à des doses plus faibles.*
AstraZeneca
CRESTOR®
rosuvastatine
L'efficacité d'emblée
* Vs. d'autres statines - Ridker PM et al. NEJM 2008;359:2195-207

PUB-3273 Revision date: 05-2013

Edito

Un bon mot pour 2014

Rassurez-vous: vous n'avez pas dormi six mois, et nous n'avons pas davantage sombré en pleine désorientation temporelle. Si nous évoquons 2014, ce n'est pas parce que nous sommes en avance sur notre temps, mais bien en référence à une entrée surprenante dans la nouvelle édition du Robert – le dico des dicos.

En effet, si le grand public s'est ému des honneurs faits aux *bombasses* et aux *kékés*, on découvre aussi que deux mots à connotation médicale font partie de la liste. Vous saurez donc que si vos patients se plaignent de *psychoter*, c'est tout simplement qu'ils souffrent d'angoisses. Peut-être d'ailleurs suite à la découverte de leurs *comorbidités*.

Le premier de ces robertifiés nous surprend car nous ne l'avons jamais entendu. Peut-être ne sommes nous pas assez parisiens ou baignés de téléréalité ? Quant au second, s'il nous interpelle (autre mot dans l'air du temps), c'est parce que voici enfin une injustice réparée. Peut-être d'ailleurs sous l'effet d'une cause antipodique: le vieillissement de la population.

Le grand public – et les politiques – découvriront-ils enfin grâce au Robert qu'aucun diagnostic n'est isolé, et que les monopathologies n'existent que dans les livres ?

Voici qui pourrait s'avérer pédagogiquement intéressant à bien des égards.

Dr Eric Mertens

PS: Le lecteur attentif aura remarqué notre timide tentative d'introduire à l'occasion l'un ou l'autre néologisme. Fantasme de robertification ?

N°48 JUIN 2013
Semper LUXEMBOURG

Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
F. Anselme, Dr C. Biéva, Dr A. Chioti, Dr R. Dehesbaye, Dr H. Kugener, Samuel, E. Werber

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu

FSC www.fsc.org MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C017655

dsb communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
15-17 avenue Guillaume - 1651 Luxembourg
Tél. +352 26 25 61 41 - Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

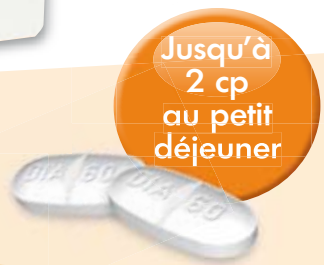
Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

prix applicable depuis le 1er juillet 2011: 30cp: 11,43€ | 90cp: 32,34€

DIAMICRON® 60 mg



DENOMINATION DU MEDICAMENT : DIAMICRON® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient : lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc sécable gravé sur les deux faces « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. **Indications thérapeutiques** : Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **Posologie et mode d'administration** : La dose quotidienne de DIAMICRON® 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). *Dose initiale* : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, *en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier*, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. *Relais de DIAMICRON® 80 mg : comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée* : Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. *Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg* : DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. *Association aux autres antidiabétiques oraux* : DIAMICRON® 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. *Populations particulières : Sujets âgés* : DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. *Patients atteints d'une insuffisance rénale* : chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. *Patients à risque d'hypoglycémie :* états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. *Population pédiatrique* : la sécurité et l'efficacité de DIAMICRON® 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données ni chez l'enfant. **Contre-indications** : hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides; diabète de type 1; pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; traitement par le miconazole; allaitement. **Effets indésirables** : Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, **les effets indésirables** suivants ont été rapportés : **Hypoglycémies**. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par DIAMICRON® peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables** : Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : *Eruptions cutanéo-muqueuses* : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). *Troubles hématologiques* : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. *Troubles hépato-biliaires* : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. *Troubles visuels* : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe : comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : LES LABORATOIRES SERVIER : 22 RUE GARNIER, 92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX. France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : 338 107-2 ou 34009 338 107 2 6 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 146-8 ou 34009 338 146 8 7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 232-1 ou 34009 338 232 1 4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 338 233-8 ou 34009 338 233 8 2 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 234-4 ou 34009 338 234 4 3 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/II/049. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/II/049 : 27/07/2012. **DOSIMETRIE** : Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** : Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I.

SERVIER

Dans ce numéro

8 **ACTU**

p. 8 CRP-Santé: rapport d'activités 2012

p. 8 Maladie de Lyme: collaboration avec l'Autriche

p. 9 Journée Internationale de la Recherche Clinique

p. 11 Promotion des bonnes pratiques en recherche clinique

13 **HISTOIRE DE LA MÉDECINE**

Quels médicaments vendre en pharmacie?

18 **DOSSIER ORTHO & RHUMATO**

p. 18 Arthrose: une épidémiologie inquiétante

p. 19 Arthrose et douleur: quelles échelles d'évaluation ?

p. 21 Médicaments anti-ostéoporose

p. 21 Fracture de hanche: retarder l'intervention accroît la mortalité

p. 22 Une puberté tardive multiplie par 2 le risque fracturaire

24 **L'EXPERT DU MOIS**

Dr Georges Thines

p. 24 Chirurgie du pied…ça bouge !

p. 24 Hallux valgus: un modèle d'évolution

p. 25 Pied plat: une technique récente et encore méconnue

p. 26 Sensibiliser le patient au coût des soins

28 **FINANCES**

Secret bancaire: sous pression, le Luxembourg cède du terrain

32 **ÉVASION**

Les plus beaux jardins de Sarthe et de Haute-Marne

34 **ON SORT**

L'été sera show de Luxembourg à Gouvy

36 **CONCOURS**

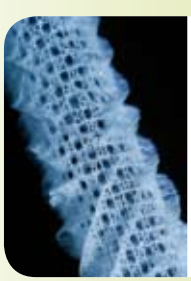
AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Le Tango, un art d'aimer

38 **AGENDA**

40 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**

Carpathes sur Alzette



En couverture:
Euplectella: un squelette étonnant
Modèle biologique de fibre optique, l'éponge tropicale Euplectella offre un squelette structuré de fibres de biosilice de l'épaisseur d'un cheveu.
Un modèle qui n'est pas sans rappeler les plus belles créations architecturales de construction mécanique.

@SemperGDL

Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

En bref

9-11
Journée Internationale de la Recherche Clinique

Instantanés des manifestations organisées dans les différents hôpitaux du pays sous la houlette du CIEC à l'occasion de la Journée Internationale de la Recherche Clinique... Où l'on parle de James Lind.

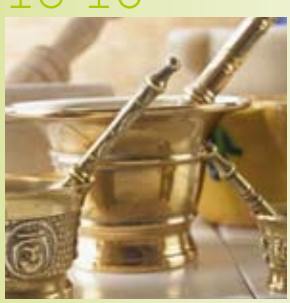
24-26
Dossier

Le Dr Georges Thines partage pour Semper sa passion pour la chirurgie du pied. Entre mises au point et techniques nouvelles encore méconnues. Et appelle à mieux sensibiliser le patient aux coûts des soins de santé - modèle suisse à l'appui. A méditer.

28-30
Secret bancaire

Le Premier ministre luxembourgeois Jean-Claude Juncker a annoncé le 17 avril que le pays accepterait l'échange automatique d'informations en matière fiscale à partir du 1er janvier 2015, ce qui de facto signifie la fin du secret bancaire.

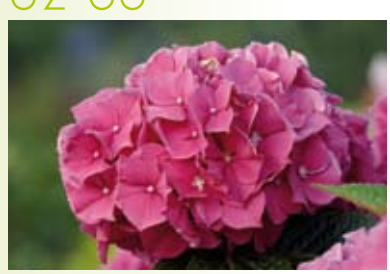
13-16



Quels médicaments vendre en pharmacie?

Pendant des siècles, une compilation datant du 1er siècle apr. J.C., le «De materia medica» de Dioscoride domina la pharmacologie tant européenne qu'arabe.

32-33



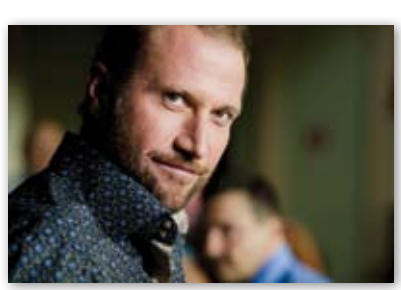
Avez-vous la main verte ?

Pas vraiment ? Peu importe. Suivez-nous pour une balade guidée des plus beaux jardins de Sarthe et de Haute-Marne.

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre 3 exemplaires du DVD Tango Libre de Frédéric Fonteyne.



36

OSTENIL® OSTENIL® PLUS OSTENIL® MINI

Gamme OSTENIL®

Diminue les douleurs articulaires

Améliore la fonction articulaire

Traitement de l'arthrose

Remboursement : 3 injections par an et par genou

Nouveau ! Remboursement : 1 injection par an et par genou

TRB CHEMEDICA

TRB CHEMEDICA AG · Boîte postale 1129 · 85529 Haar/München, Allemagne
info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

CRP-SANTÉ:
rapport d'activités 2012

C'est en présence du Ministre de la Santé, Mars Di Bartolomeo et de la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Martine Hansen, que le CRP-Santé a présenté le 28 mai son rapport d'activité. Extraits…

Grand focus sur la médecine personnalisée: en 2012, le CRP-Santé via le Centre de Protéomique Clinique et le Laboratoire d'Hémato-Cancérologie Expérimentale a mené avec succès un projet sur le cancer du poumon. En chiffres: 160 patients et près de 400 marqueurs biologiques analysés…
Les publications progressent: avec 107 articles scientifiques publiés dans des revues peer-reviewed internationales, on parle d'une progression de 16 % en comparaison à l'année 2011…

Former les étudiants luxembourgeois

Le CRP-Santé a choisi en 2012 de renforcer son rôle de centre de formation destiné aux étudiants Bachelors, Masters et Doctorants. En 2011 et 2012, 18 nouveaux étudiants ont été recrutés au sein du CRP-Santé et durant ce même laps de temps, 17 étudiants ont soutenu leur thèse avec succès.…

Favoriser des collaborations, clé d'un projet réussi

Sur un total de 154 projets de recherche, 62 % sont issus de collaborations nationales voire internationales. A titre d'exemple, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) a mené 19 études en 2012, incluant 1.370 patients et 8 nouvelles études sont venues s'ajouter aux projets en cours…
L'une des plus grandes collaborations du CRP-Santé reste aussi celle que le Laboratoire de Rétrovirologie entretient avec le Service National des Maladies Infectieuses et la Fondation Sida, présidée par S.A.R. Maria Teresa.

A noter encore sur le plan international:

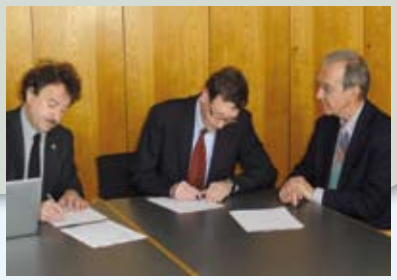
- En 2012, le CRP-Santé s'est associé au plus grand centre Nord-Américain spécialisé dans le traitement des tumeurs du cerveau: le Arthur and Sonia Labatt Brain Research Centre au travers du laboratoire Norlux de Neuro-Oncologie du CRP-Santé
- Au Laos, le Département d'Immunologie du CRP-Santé a initié le Laboratoire LaoLux basé à Vientiane spécialisé dans la surveillance des maladies infectieuses au sein de l'Institut Pasteur. ■

Médi Quality www.mediquality.net
Lu sur www.mediquality.lu

Maladie de Lyme:
collaboration avec l'Autriche

Au Luxembourg comme en Autriche, la maladie de Lyme est de plus en plus présente. Une bonne raison, pour le Département d'Immunologie du CRP-Santé, d'entamer une collboration avec l'Université de Vienne.

Dans le cadre de la visite d'état du Luxembourg en Autriche, une collaboration entre le Département d'Immunologie, CRP-Santé Luxembourg (LNSI) et l'Université de Vienne a été signée. L'Institut d'Hygiène de l'Université de Vienne et le LNSI vont axer leur collaboration sur l'amélioration du diagnostic de la maladie de Lyme.
En Autriche, comme au Luxembourg, cette maladie joue un rôle de plus en plus important. Le Professeur Gerold Stanek, Institut d'Hygiène de Vienne, est l'un des scientifiques les plus reconnus en Europe dans le domaine de la maladie de Lyme. Depuis 2007, le Département d'Immunologie effectue quant à lui des recherches sur les pathogènes transmis par les tiques.
Au Luxembourg, 8 % de la population générale et 35 % du groupe à risque ont été en contact avec la Borrelia, bien que cela ne conduise pas nécessairement à développer la maladie de Lyme. Au Luxembourg, chaque sixième tique est infectée par la Borrelia. Comme on le sait, le pathogène peut être transmis à l'homme par une morsure de tique. Le fait que la maladie provoque souvent des symptômes non-spécifiques et l'absence de tests diagnostiques fiables rendent le diagnostic difficile. C'est pourquoi la maladie de Lyme est souvent diagnostiquée tardivement ou pas du tout. ■



Prof. Dr. Hannes Stockinger, Hygiene-Institute, University of Vienna
Prof. Dr. Claude P. Muller, Department of Immunology, Luxembourg
Prof. Dr. Gerald Stanek, Hygiene-Institute, University of Vienna

Rubrique sous la direction du Dr Chioti, responsable du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique au CRP-Santé

CENTRE DE RECHERCHE PUBLIC DE LA SANTÉ
JOURNÉE
INTERNATIONALE
DE LA RECHERCHE
CLINIQUE
13 MAI 2013
Rendez-vous dans le hall des hôpitaux* au stand CRP-Santé pour vous informer sur la recherche clinique et participer à un Quizz
ECRIN
crp santé

13 mai 2013

Journée Internationale de la Recherche Clinique

Depuis 2011, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) fait partie du réseau européen des infrastructures de recherche clinique ECRIN (www.ecrin.org), qui depuis 2005 célèbre chaque année la Journée Internationale de la Recherche Clinique.

Célébration et conférence internationale ECRIN

La conférence annuelle d'ECRIN, Réseau Européen d'Infrastructures de Recherche Clinique se déroule chaque année en lien avec la Journée internationale de la recherche clinique.
Cette année la conférence a eu lieu le 17 mai en Pologne au sein de la prestigieuse Université de Médecine de Varsovie (http://www.wum.edu.pl/en/about-university/short-history) et a permis de faire le point sur les progrès de l'harmonisation de la recherche clinique académique en Europe.
La Journée Internationale de la Recherche Clinique a donc été célébrée avec les représentants des autorités polonaises (Ministère de la Recherche, Ministère de la Santé), le monde académique (représentants des universités) ainsi que les entreprises partenaires de la recherche clinique (firmes pharmaceutiques, fournisseurs de services pour les études cliniques, etc).

L'objectif de cette célébration était de sensibiliser le public, les professionnels ainsi que les pouvoirs publics sur l'importance de la recherche clinique.

Chaque année, la Journée internationale des essais cliniques est célébrée partout dans le monde au mois de mai pour célébrer le 20 mai 1747, jour où James Lind a commencé son célèbre essai clinique où il a traité 12 marins souffrant du scorbut à bord d'un navire de la marine écossaise (www.jameslindlibrary.org).

ECRIN coordonne et gère des activités de recherche clinique multinationales de haute qualité, indépendantes et totalement transparentes. ECRIN met en synergie les capacités et les moyens de la recherche clinique au niveau national et s'efforce d'harmoniser la recherche clinique au niveau européen (voir *Semper Luxembourg* – février 2012)

Célébration à Luxembourg

Le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) au CRP-Santé en tant que membre actif du réseau européen des infrastructures de recherche clinique (ECRIN) participe depuis trois ans à la célébration de la Journée internationale des essais cliniques. En hommage à James Lind, chaque année le 20 mai est ainsi l'occasion de renforcer les connaissances des patients et des associations de malades sur les méthodes et les enjeux de la recherche clinique, et de faciliter le débat entre personnes participantes, médecins, chercheurs et industrie du médicament.

Le 13 mai le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) au CRP-Santé a célébré pour la troisième année consécutive au Luxembourg la Journée Internationale de la Recherche Clinique et a organisé une journée de sensibilisation dans les cinq grands hôpitaux du pays, afin d'informer le public sur l'existence des études cliniques et la possibilité d'y participer.

En 2012, le CIEC s'était déjà associé aux cinq grands hôpitaux du pays en leur proposant une présence des membres de l'équipe de recherche clinique du CIEC.

Vu le succès de l'événement l'année dernière, le CIEC s'est à nouveau associé à ces mêmes hôpitaux pour célébrer cette journée avec un «stand» d'information dédié dans le hall d'entrée de l'hôpital. Des membres de l'équipe du CIEC étaient présents sur place afin de répondre aux questions des passants et pour distribuer des brochures d'information sur la recherche clinique à l'attention du public. Ces brochures sont disponibles en français, anglais et allemand et étaient fort appréciées. Suite aux nombreuses demandes, le CIEC prévoit de les traduire en luxembourgeois et en portuguais pour la prochaine édition de cette journée.

Nouveauté cette année: une borne électronique («touch screen») permettant aux visiteurs de participer à un quizz sur la recherche clinique, également dans trois langues (français, allemand et anglais). Les visiteurs du stand d'information se sont vus offrir non pas des clémentines comme l'année dernière mais un joli sachet de pâtes de fruit, évoquant le lien vers l'expérience de James Lind avec les agrumes. ■

La plupart des gens considèrent James Lind comme le père des essais cliniques, car il a été le premier à introduire des groupes contrôle dans ses expériences. Bien que les résultats fussent clairs, Lind a hésité à recommander l'utilisation d'oranges et de citrons, car ils étaient trop chers. Ce n'est que 50 ans plus tard que la Marine a fini par rendre le jus de citron obligatoire dans le régime alimentaire des marins. Il fut rapidement remplacé par le jus de citron vert (ou «lime» en anglais), car il était moins cher. C'est pourquoi les marins britanniques ont été appelés «limeys» par les Américains.

Promotion des bonnes pratiques en recherche clinique

Un des objectifs principaux du CIEC est la promotion d'une recherche clinique de qualité et qui satisfait aux standards internationaux de bonne pratique clinique. En tant que centre de référence dans le domaine au Luxembourg, le CIEC organise des formations afin de permettre aux médecins investigateurs et à leurs collaborateurs médicaux de satisfaire à ses exigences de qualité.

Cette année et pour la première fois au Luxembourg, aura lieu une formation en "*Good Clinical Practice*" à l'attention des investigateurs expérimentés.Elle a été conçue par le CIEC pour répondre aux besoins spécifiques des investigateurs au Luxembourg. Elle sera organisée en collaboration avec EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice: voir aussi *Semper Luxembourg* mai 2012) et permettra aux participants d'obtenir un certificat qui pourra servir de garantie de leur connaissances en GCP.

Chose remarquable: cette formation certifiante unique au Luxembourg est actuellement entièrement gratuite! ■

EF GCP

'where science and ethics meet'

Interactive GCP-Workshop for Experienced Researchers

The EU Clinical Trial Directive and Its Implications on Your Clinical Research Practice

26 June 2013

Centre Hospitalier Luxembourg (CHL)
4, rue Ernest Barblé
L-1210 Strassen
Amphithéâtre
Info and registration:
tania.zamboni@crp-sante.lu

ArmoLIPID

Le choix rationnel en combinaison avec un mode de vie adapté

Formule innovante
Effets positifs scientifiquement prouvés par des études effectuées avec ArmoLIPID
Résultats rapides, appréciables et quantifiables
Excellente tolérance et profil de sécurité optimal
Composition standardisée
Produit selon les «Good Manufacturing Practices» (GMP)
1 comprimé par jour
ArmoLIPID

Armolipid est un complément alimentaire naturel contenant des ingrédients naturels de haute qualité. Les composants d'Armolipid sont les polycosanols, le riz rouge fermenté, l'acide folique, le coenzyme Q10 et l'astaxanthine.

Polycosanols: Les polycosanols sont un mélange d'alcools gras naturels, présents dans la matrice cireuse de la canne à sucre (Saccharum officinarum), le son de riz (Oryza sativa) et la cire d'abeille (Apis mellifera). Dans Armolipid, les polycosanols sont obtenus de la canne à sucre. **Riz rouge fermenté:** Le riz rouge fermenté d'Armolipid est obtenu dans des conditions normalisées et est produite par la fermentation du riz (Oryza sativa) par une souche particulière de Monascus purpureus, sélectionnée pour un rendement optimal en monacoline K. **Acide folique:** Armolipid contient la quantité physiologique quotidienne recommandée en acide folique (soit 0.2 mg), pour compenser d'éventuelles carences en acide folique liées à une alimentation déséquilibrée associée au mode de vie moderne. L'acide folique contribue à une synthèse normale d'acides aminés, une formation normale du sang, et un métabolisme normal de l'homocystéine. **Coenzyme Q10 (CoQ10):** Le CoQ10 est un constituant physiologique de toutes les cellules du corps. **Astaxanthine:** L'astaxanthine est un pigment rouge-rose qui est présent entre autres dans le saumon, la truite, le homard, le krill et les micro-algues. L'astaxanthine d'Armolipid est produite par la micro-algue Haematococcus pluvialis.

Composition d'Armolipid: Un comprimé d' Armolipid contient polycosanols 10 mg, riz fermenté par Monascus purpureus (riz rouge fermenté) 200 mg (équivalent à 3 mg de monacoline), acide folique 0.2 mg, coenzyme Q10 2.0 mg et astaxanthine 0.5 mg. **Indications d'Armolipid:** Armolipid est un complément alimentaire naturel composé de polycosanols, de riz rouge fermenté, d'acide folique, de coenzyme Q10 et d'astaxanthine. Les ingrédients d'Armolipid sont des compléments utiles au régime occidental type. **Mode d'emploi:** La dose habituelle est de 1 comprimé par jour, ou selon l'avis du médecin. **Précautions:** Ne pas utiliser pendant la grossesse, l'allaitement ou en combinaison avec un médicament hypolipémiant. Tenir hors de portée des enfants de moins de 3 ans. Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée. Le produit doit être utilisé avec une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain. Des études sur le profil de sécurité ont montré que lors de l'utilisation d'Armolipid, il peut se produire de la dyspepsie et des myalgies, celles-ci en particulier chez les patients qui ne tolèrent pas les statines. Ces inconvénients conduisent rarement à l'arrêt de l'utilisation du produit.
Sans gluten.

Rottapharm-Madaus Group

MADAUS

AXURA® 20 mg 1x par jour

AXURA® Vous-même plus longtemps.

Ensemble plus longtemps.

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd ≈ 10 l/kg ; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.

AXURA® Memantine

MERZ

Quels médicaments vendre **en pharmacie?**

Pendant des siècles, une compilation datant du 1er siècle apr. J.C., le «De materia medica» de Dioscoride domina la pharmacologie tant européenne qu'arabe. Au 9e siècle, un certain Sabur ibn Sahl travaillant à Gondesapur, rédigea un dispensatoire pour le service des hôpitaux et apothicaireries arabes. Seulement, ce Dispensatorium «al-Aqrabadhin al-saghir» influença bien les pharmaciens et médecins au Proche-Orient, mais n'atteignit pas vraiment l'Europe. Tout comme grand-mère était fière de sa recette personnelle de tarte, tout pharmacien concoctait ses propres recettes, libre de broder autour des recettes ancestrales. Le pendant de cette liberté de composition était les innombrables recettes médicales, chaque médecin jurant par son sirop, son julep. Certaines formules se limitaient aux substances banales bon marché, d'autres regorgeaient de substances rares et chères acheminées vers l'Europe et issues des quatre coins du monde. Ces manuscrits avaient toujours un caractère tout à fait privé et n'engageaient personne à quoi que ce soit.

Dr Henri Kugener

Les métiers et administrations portaient un regard sévère sur les pharmaciens – la santé des populations dépendait de leur compétence. Le tout premier dispensaire à être investi d'une autorité légale était l'antidotaire de Nicolai (Nicolas Praepositus) «anobli» par Frédéric II (1212-1250), qui obligea les apothicaires et médecins de Naples et de Sicile à se conformer à cette oeuvre. Ce qui mena Ernst Benjamin Gottlieb Heberstreit (1753–1803) à la réflexion: «*Man kann dies als das älteste unter öffentlicher Auktorität eingeführte Apothekerbuch betrachten*». Cette réglementation fit école. Ainsi les apothicaires de Paris devaient posséder l'Antidotaire de Nicolas dès 1321, une obligation renouvelée par le roi en 1353. Posséder un antidotaire et se conformer à ce modèle dans la pratique, voilà deux paires de manches. Plusieurs versions imprimées témoignent de l'importance et de la diffusion de ce texte normatif: Venise (1471), Rome (1476), Naples (1478). Manifestement telle œuvre antique, écrite à une toute autre fin, n'était pas vraiment faite pour garantir la qualité des médicaments modernes.

Sous l'influence d'une épidémie de peste qui ravagea la ville de Florence dans les années 1497-1498 et vu l'inefficacité des médicaments proposés, les Medicis prirent l'initiative de faire normer - selon des principes modernes - la confection et la vente des médicaments sur leur territoire. Toutes les pharmacies étaient censées préparer leurs médicaments de la même façon, selon des techniques standardisées. Tous les médecins de la république étaient sûrs qu'en prescrivant les médicaments du «*Nuovo Receptario Composto dal famosissimo*

Florence au 15e siècle

Chollegio degli Eximii Doctori della Arte et Medicina della Inclita Cipta di Firenze» leurs patients recevraient un produit de qualité – indépendamment de la pharmacie, qui leur dispensait le produit. En le qualifiant de «Nuovo», la commission indiquait humblement qu'elle s'appuyait sur un réceptuaire plus ancien. Le «Ricettario Florentino» de 1498, rédigé sous l'égide probablement du moine dominicain Savonarola, fut agréé par l'administration pour régler la production des médicaments et garantir une qualité constante sur le territoire de la ville. Ecrit par un «collegio de medicis», un collège de médecins florentins groupés autour du médecin florentin Girolamo Toscanelli, écrit en vulgaire et orné d'illustrations, le Ricettario avait pour but, d'après la préface, «*de mettre fin à l'approximation et à la confusion dans la préparation des remèdes, étant donné le nombre des réceptaires en circulation*». Le «Ricettario», loin de se limiter aux pharmaciens, visait également les médecins. Ainsi, il devint obligatoire à Pise, pour les médecins comme pour les apothicaires, de posséder un exemplaire du Ricettario fiorentino.

L'exemple florentin fut suivi au nord des Alpes – non pas explicitement, mais nous devons admettre que les relations économiques entre l'Italie du nord et l'Allemagne du sud favorisaient inévitablement ce genre d'échange. Toujours est-il qu'en 1542 le sénat de la ville de Nuremberg pria le médecin Valérius Cordus (1515-1544) de leur laisser son manuel de recettes pour servir d'étalon aux pharmaciens de la ville. En fait, l'initiative de ce manuel avait émané d'un pharmacien de Leipzig, Johannes Ralle (1509-1560), qui avait prié son neveu Cordus de Kassel de compiler les substances qu'il utilisait pour sa pratique médicale; des recettes tout azimuts provenant tant des écrits d'Avicenne que de ceux, plus récents, de Johannes Jacobus Manilus de Bosco. Sage collaboration entre un pharmacien et un médecin! Le sénat de Nuremberg prit plaisir à la compilation et rajouta aux écrits de Cordus un appendice de la plume du médecin parisien Jacques Dubois (1478-1555). En 1546, le «Dispensatorium pharmacopolarum Omnium» fut imprimé pour mettre au pas les pharmacies locales. Son influence dépassa bientôt les limites de la ville de Nuremberg; il fut réédité à Paris (1548), à Venise (1556) et à Anvers (1561). Depuis cette dernière édition, on a pris l'habitude d'appeler ce genre de livre une «pharmacopée» - d'après les deux radicaux grecs «pharmakon» pour le médicament et «poio» pour «je fabrique».

D'abord, les villes s'équipèrent de livres pareils - Augsbourg (1564), Cologne (1565), Londres (1618), Milan (1668) suivies de pays comme le Brandebourg (1698), le Württemberg (1741), la Prusse (1799) et la Bavière (1822).

La Suisse publia sa «Pharmacopoea Helvetica» en 1771 (Bâle), les nouveaux cantons comme le Tessin suivirent l'exemple en 1844, Schaffhausen en 1865.

Le Danemark se dota de sa «Pharmacopoe danica» en 1772. Une étude de 2008 a montré que les médecins danois, loin de renoncer à la confection de médicaments personnalisés, utilisaient savamment l'arsenal des

Valérius Cordus

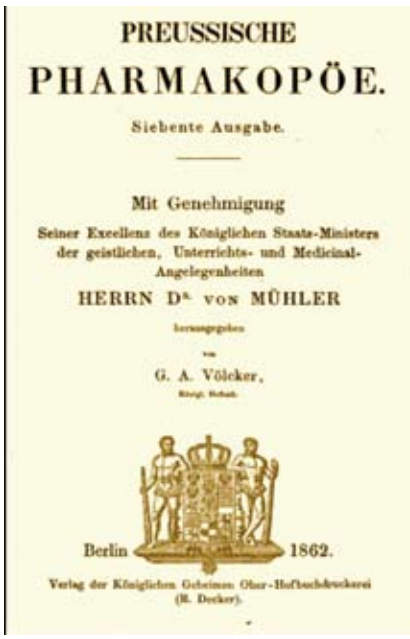
Jacques Dubois

médicaments contenus dans cette pharmacopée:
«They individualized their treatment to suit each patient, composing medicines, whose ingredients, however, were mostly found in the pharmacopoeia» (Kruse).
Cette observation me paraît importante puisque invalidant l'argument comme quoi les pharmacopées uniformisaient la pratique des ordonnances médicales. Les deux médecins danois utilisaient bien les médicaments de la pharmacopée, mais juste «mostly». En plus, ils continuaient à composer des recettes de leur propre invention «to suit each patient».
Exempt du particularisme si typique pour les pays de langue allemande, le médecin Johann Christian Traugott Schlegel (1746-1824) de Langeneichstädt en Saxe rédigea un «Deutsches Apothekerbuch» en 1776 – anticipant sur l'unification des pays allemands en 1871 de tout un siècle. Pour son livre, il prit modèle sur la pharmacopée danoise de 1772 précitée. Bien que son «Apothekerbuch» n'eût aucun caractère officiel et qu'il ne fut reconnu par aucun des gouvernements allemands, il joua le rôle d'une toute première pharmacopée «germanique».
Le Luxembourg faisait partie des Pays-Bas autrichiens de 1714 à 1795 et tombait par conséquent sous la houlette de la «Pharmacopoea Austriaco–Provincialis» de 1774 élaborée par le «protomedicus» Anton Störck, le professeur de chimie et de botanique de l'université de Vienne Nicolaus Joseph Jacquin et le pharmacien viennois Jakob Well.
La France suivit quelque temps la pharmacopée de Cordus qui y fut rééditée huit fois. Des villes comme Lyon (1628), Blois (1634), Paris (1638), Lille (1640), Bordeaux (1643), Toulouse (1648) ou Dijon (1658) s'équipèrent de pharmacopées. Le Codex de la Faculté de Paris fut réédité en 1639, 1645, 1732, 1748, 1758. En 1576, la Faculté de médecine de Paris demanda au roi l'établissement d'une pharmacopée nationale! C'était sous-estimer les susceptibilités locales! En fait le Codex parisien n'est devenu obligatoire pour la France qu'après la Révolution: en 1818 parut le «Codex Medicamentarius» (écrit en latin), suivi en 1837 du «Codex, Pharmacopée Française» rédigé (en français) par les professeurs de la faculté de médecine et de l'Ecole spéciale de pharmacie de Paris – une publication mise à jour depuis à plusieurs reprises.
Le 21 juillet 1821, les Pays-Bas publièrent une «Pharmacopoea Belgique» pour succéder à l'ancienne «Pharmacopée batave» de 1805 (étendue en 1814 sur les provinces septentrionales), y compris donc l'actuel grand-duché de Luxembourg.
Au Luxembourg, la plupart des médecins habitaient le territoire de la forteresse qui se trouvait aux mains de la garnison prussienne; on comprend aisément que les luxembourgeois lorgnaient vers la Prusse pour s'inspirer de sa pharmacopée. La Prusse possédait une pharmacopée depuis 1781, le «Dispensatorium Regium Electorale Borusso-Brandenburgicum», fort de plus de 1.000 médicaments. En 1797, le roi de Prusse manda une commission pour alléger et actualiser ce dispensatoire. D'habitude, une pareille commission était composée de médecins - il en fut tout autrement cette fois-ci: la commission composée de 7 membres avait dans ses rangs 3 pharmaciens (Klaproth, Hermbstaedt et Rose) – vous dire que les tresses de perruque allaient tomber. En 1799, la nouvelle «Pharmacopoea Borussica» était prête pour l'impression, la Prusse disposant à présent d'un instrument incomparable pour garantir la qualité de sa pharmacie.

Le Luxembourg reprit cette législation prussienne en 1866:

«Mémorial du 23 mai 1866. Un arrêté du Directeur-général de l'intérieur porte qu'à partir du 1er août 1866, les pharmaciens du Grand-Duché suivront la nouvelle pharmacopée que le Gouvernement prussien a publiée» (L'Union du 25.5.1866).
«Un arrêté ministériel du 12 mai 1866, ordonne l'introduction de la nouvelle pharmacopée prussienne» (Courrier du Gr.-Duché de Luxembourg du 26.5.1866).

Spasmolyt®
INTEGRAL S.A.
Rottapharm-Madaus Group


PREUSSISCHE
PHARMAKOPÖE.
Siebente Ausgabe.
Mit Genehmigung
Seiner Excellenz des Königlichen Staats-Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medicinal-Angelegenheiten
HERRN Dr. von MÜHLER
G. A. Völcker,
Berlin 1862.

Pharmacopée du Royaume de Prusse, 1862

En 1867, la presse luxembourgeoise nota que la Chambre des députés prussienne venait d'introduire dans sa pharmacopée le système métrique: «On pense d'ailleurs que les médecins et les pharmaciens étant familiarisés depuis longtemps avec l'unité du gramme, qui sert de base aux travaux des sciences exactes, le souvenir des anciens poids s'effacera bientôt et que les mesures décimales se trouveront uniformément adoptées par les hommes de l'art» (Courrier du Gr.-Duché de Luxembourg du 11.1.1867).

…et quand la garnison prussienne abandonna le site de Luxembourg en septembre 1867, nos arrière-grands-parents maintinrent la «pharmacopée prussienne», faute d'une meilleure réglementation. En plus, n'oublions pas que presque tous nos pharmaciens - ils étaient 34 en tout - étaient nés en territoire allemand ou avaient reçu une formation outre-Moselle.

En 1869, il fut interdit aux pharmaciens luxembourgeois de se servir des poids médicaux dont ils avaient fait usage jusque-là et même de les avoir dans leur officine ou dépôt (règlement du 2 mai 1869) … petit retard de deux ans donc par rapport à la législation prussienne!

En 1871, Bismarck réussit à unir 4 royaumes, 6 grands-duchés, 5 duchés, 7 principautés et 3 villes libres - en 1872 parut une pharmacopée à la dimension de ce nouvel empire: la «Pharmakopoea Germanica», écrite en latin. A partir de 1890 le texte fut rédigé en allemand. Le «Arzneibuch für das Deutsche Reich» fut désigné à partir de 1910 comme «Deutsches Arzneibuch» (DAB), une appellation maintenue jusqu'à nos jours. Le Luxembourg fit siennes toutes ces législations successives et continua pendant de longues années à suivre son grand voisin allemand, en matière de pharmacie, comprenons-nous. Chaque pharmacien était tenu de posséder un exemplaire de cette «bible» dans son officine.

En pleine Première guerre mondiale, Adolphe Goergen et Antoine Toelle écrivirent dans «L'art de guérir et La santé publique dans le Grand-duché de Luxembourg» (1916): «Depuis 1911 (arr. du 22 décembre 1910) les pharmaciens du Grand-Duché suivent la cinquième édition de la pharmacie allemande» (p. 34).

Le 22 juillet 1964, la Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Suisse et le Royaume-Uni signèrent une convention élaborée sous l'égide du Conseil de l'Europe et relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne. «Loi du 14 février 1967 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, en date, à Strasbourg, du 22 juillet 1964» (Memorial Luxembourg A14 du 4.3.1967).

Entrée en vigueur du premier texte élaboré en 1969. Depuis, nos pharmaciens suivent cette législation européenne tout en respectant la législation nationale. En effet, une commission nationale continue à contrôler l'accès de médicaments sur le marché luxembourgeois: «Règlement grand-ducal du 29 avril 1983 fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'experts chargée de donner son avis sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché des «médicaments»» (Mém. A - 32 du 11 mai 1983, p. 763) modifié par: Règlement grand-ducal du 12 décembre 2002 (Mém. A - 164 du 31 décembre 2002, p. 3838; dir. 89/105/CEE).

Au début les dispensatoires furent destinés aux médecins et aux pharmaciens mais leur caractère de plus en plus technique et chimique les éloigna progessivement des médecins. Actuellement, plus aucun médecin n'en connaît le contenu et tous les confrères préfèrent s'inspirer du «Dictionnaire Vidal» et de la «Rote Liste» pour la composition de leurs ordonnances. ■

Sources:
- Dann, G. E., Zur Geschichte der Pharmakopöen des deutschen Sprachgebietes im 16. Jahrhundert. Dtsch. Apoth. Ztg. 100 (1960) 1491 - 1499;
- Goltz, D., Zur Entwicklungsgeschichte der Arzneibücher Form - Inhalt Problematik. Pharm. Ztg. 114 (1969) 2009 – 2014
- Kruse PR, Kruse E, Wulff HR, Jungersen K.. Prescription of medicines by two medical officers in Jutland in 1797. An analysis of the prescription practice of C.D. Hahn, Physicus of Aarhus Diocese, and K.N. Carstensen, Physicus of Aalborg Diocese, in: Theriaca. 2008;(37):27-44.
- Schmitz, R., Neuere Untersuchungen zur Einführungsgeschichte des Dispensatoriums Valerii Cordi. In: Veröffentlichungen der Internationalen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie, Bd. 21, Stuttgart 1963, S. 85 - 91.
- Volckringer Jean, Evolution et Unification des Formulaires et des Pharmacopées, Paul Brandouy Ed., 1953.

140 mg x 60 caps : € 43,07

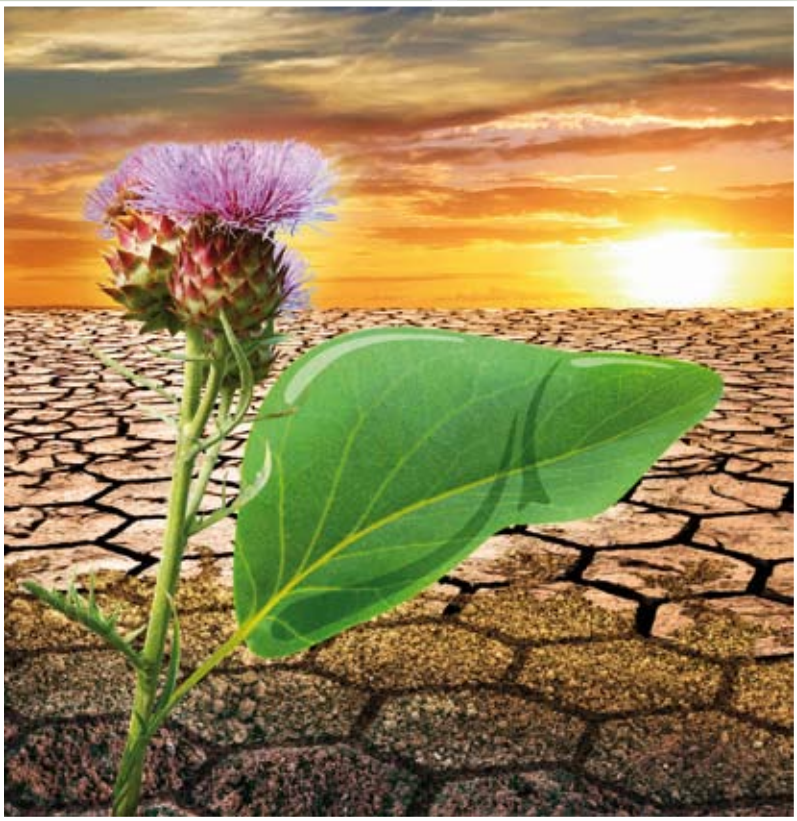
Legalon® forte

La réponse aux hépatites toxiques

- **BIODISPONIBILITÉ LA PLUS ÉLEVÉE EN SILIBININE***
- **EXCELLENTE EFFICACITÉ**
- **TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ OPTIMALES**

*Schulz H U et al. Drug Research (1995) 45: 61-64

The emerging landscape in liver disease treatment



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT LEGALON® forte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Légalon® forte capsules ingrédient actif extrait sec de fruits de chardon-Marie 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 capsule contient : 173,0 mg - 186,7 mg d'extrait sec de fruits de chardon-Marie (36-44:1), correspondant à 140 mg de silymarine en termes de silibinine (solvant : acétate d'éthyle > 96,7%). 3. FORME PHARMACEUTIQUE Capsules. 4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques : Lésions hépatiques toxiques : pour traitement supportif chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique du foie ou de cirrhose hépatique. Note : le traitement par ce médicament n'est pas un substitut à l'abstention de la cause des lésions hépatiques (par exemple, l'alcool). 4.2 Posologie et mode d'administration : Sauf prescription contraire, en traitement initial et dans les cas graves : 1 capsule 3 fois par jour. Dose d'entretien : 1 capsule 2 fois par jour. Mode d'administration Les capsules sont à avaler entières, sans les mâcher et avec une quantité appropriée de liquide. Le médecin décidera de la durée du traitement. 4.3 Contre-indications : Aucune n'est connue. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants. Il ne doit donc pas être utilisé chez des enfants de moins de 12 ans. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune n'est connue. 4.6 Effets indésirables : Comme tous les médicaments, LEGALON forte peut avoir des effets indésirables. Pour l'évaluation des effets indésirables, les termes de fréquence suivants sont utilisés : Très fréquent : ≥ 1/10; Fréquent : ≥ 1/100, < 1/10; Peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100; Rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000; Très rare : < 1/10 000 en ce compris les cas isolés Dans de rares cas, des troubles gastro-intestinaux, tels qu'un léger effet laxatif, ont été observés. 4.7 Surdosage : a) Jusqu'à présent, aucun signe ou symptôme de surdosage ou d'empoisonnement n'a été observé. Les effets indésirables décrits ci-dessus peuvent être amplifiés. b) On ne connaît pas d'antidote particulier. Si nécessaire, des mesures symptomatiques sont recommandées. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET FABRICANT Entrepreneur pharmaceutique Rottapharm I Madaus GmbH Cologne (code postal : 51101) Allemagne Téléphone : +49 221 8998-0 Téléfax : +49 221 8998-711 E-mail : info@rottapharm-madaus.de Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant Madaus GmbH, 51101 Cologne 6. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 29965.00.00 7. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 08/12/1994 / 26/09/2009 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Avril 2008 9. STATUT LÉGAL Pharmacies uniquement

INTEGRAL S.A.

Rottapharm-Madaus Group

DOSSIER
Ortho & rhumato

...à lire aussi:

p. 19 Arthrose et douleur: quelles échelles d'évaluation ?

p. 21 Fracture de hanche: retarder l'intervention accroît la mortalité

p. 21 Médicaments anti-ostéoporose

p. 22 Une puberté tardive multiplie par 2 le risque fracturaire

Arthrose:
une épidémiologie inquiétante

L'arthrose est devenue un enjeu majeur de santé publique avec près d'une personne sur 10 parmi les plus de 50 ans qui est affectée à des degrés divers. Aujourd'hui les enquêtes épidémiologiques tirent la sonnette d'alarme pour l'impact humain et budgétaire mais faute de traitement et de budget suffisant, il faudra s'en accommoder. Une présentation du Pr Cyrus Cooper (UK).

Dr Claude Biéva

L'arthrose entraîne 8,4 jours d'inactivité par mois comparé à un groupe contrôle[1]. Près de 20% des patients font état d'une qualité de vie altérée pour 22% en cas d'obésité et 45% en cas de diabète, un chiffre qui monte à 52% en cas d'association arthrose/diabète et obésité. C'est l'arthrose du genou qui se taille la part du lion, avec une incidence qui grimpe en flèche comparé à la hanche qui reste dans des limites acceptables. On retrouve dans la cohorte JCOP aux États-Unis, 7,1 % de douleurs du genou après 45 ans, 3,1 % de signes de gonarthrose, 2,6 % de gonarthroses symptomatiques. Le pic d'incidence se situe à partir de 75-80 ans. L'impact financier est considérable avec 29 milliards d'euros dépensés en coûts directs dans l'UE, 11 milliards en soins long terme et 2 milliards en prévention[2]. Les fractures de hanche comptent pour 55% du budget total (1% pour le poignet et 5% pour les fractures vertébrales). Les fractures non vertébrales représentent 70% de l'ensemble des fractures (23% pour les vertébrales et 7% pour la hanche). Les projections sont alarmantes avec à l'échelle mondiale, un nombre total de fractures de hanche qui passerait de 1,66 millions en 1990 à 6,26 millions en 2050. L'Europe passerait de 400.000 à 668.000, l'Asie devrait connaître une véritable explosion du nombre de cas avec près de 3,25 millions en 2050. L'impact sur la mortalité n'est pas négligeable avec de 18 à 30% de décès supplémentaires. L'explication globale tient aux progrès de la médecine et aux modes de vie des seniors qui sont aujourd'hui plus actifs, revendiquant de faire du sport sans discernement[3]... ■

Références:
1. Furner A, et al. Arthritis Care & Research 2011;63:788-99
2. Hernlund E, et al. Arch Osteop 2013, in press
3. Cooper C. ESCEO-IOF symposium. 17 avril.

Arthrose et douleur: quelles échelles d'évaluation ?

La douleur est un paramètre difficile à mesurer. Son expression change d'individu à individu selon sa localisation, sa durée et son intensité. Une série d'échelles de mesures sont disponibles. Que valent-elles ? L'avis du Dr Bernard Cortet (Lille).

Dr Claude Biéva

La douleur constitue le symptôme essentiel d'une arthrose, liée à l'usure de l'articulation. Il s'agit d'une douleur de type «mécanique», augmentant lors d'une activité physique et diminuant au repos. Elle nécessite d'être évaluée par des échelles dont les résultats serviront à orienter le traitement à base de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires. Les échelles les plus utilisées en pratique quotidienne sont l'échelle visuelle analogique (VAS, *Visual Analog Scale*) et l'échelle numérique (NRS, *Numerical Rating Scale*) décrite comme étant moins sensible et moins précise que le VAS, mais tant le VAS que le NRS semblent supérieurs à l'échelle verbale simple (VDS, *Verbal Descriptor Scale*). Celle-ci est privilégiée chez les patients aux capacités d'abstraction ou de communication altérées. A cela il faut ajouter le WOMAC (*Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*), ou index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs et l'index algofonctionnel de Lequesne utilisé en suivi clinique de gonarthrose et de coxarthrose et en détermination du seuil au-delà duquel une prothèse peut être envisagée (Indice ≥ 10-12). Ces index donnent de bons résultats pour caractériser une population. Dans cette étude[1] destinée à évaluer l'intensité douloureuse et l'importance du handicap juste avant une arthroplastie du genou (299 patients,

Dr Georges Thines
Chirurgie Orthopédique
(CHEM – Esch-sur-Alzette)

L'expert du mois

Le saviez-vous ?

Le Dr Thines est originaire de Wiltz. Il est spécialiste en orthopédie depuis 2007, après des études de médecine à Paris, la médecine générale à Nancy et une spécialisation en orthopédie à Saarlouis (Allemagne).

Il l'a dit :

«Il en va des génériques comme des voitures: deux voitures de marques différentes peuvent avoir le même moteur, mais leur sécurité et leur degré de confort ne seront pas identiques pour autant.»

...A LIRE EN PAGE 24

Votre partenaire en formation continue

Pfizer

âge moyen: 73 ans), le VAS moyen de la douleur à la marche est de 55,8 mm, l'indice de Lequesne (médiane/range) est de 14,5/6–23 et l'indice moyen de Womac est de 51,3 mm. Les patients présentant un indice de Lequesne <12 sont en général âgés (> 70 ans, OR = 2,85; 95% CI 1,25–5), de sexe masculin (OR = 2,5; 95% CI 1,3–5), avec un indice de masse corporelle plus faible (IMC < 27, OR = 2,2; 95% CI 1,3–3,3) et moins souvent sportifs [OR = 3,3; 95% CI 1,4–10) que ceux avec un indice >12. On note dans cette étude que certains facteurs comme l'âge, le sexe, la pratique d'un sport et l'IMC semblent avoir une influence sur le niveau de douleur et de handicap et interviennent probablement dans la décision chirurgicale.

Et en pratique quotidienne ?

Pour le Pr Bernard Cortet (Lille), les scores sont difficiles à mettre en œuvre[2]. De 20 à 30% des patients ne comprennent pas le VAS par exemple. Le fait est aussi que l'acceptabilité de la douleur ou le seuil d'inconfort varie considérablement selon les individus et à cet égard un nouveau score semble mieux adapté, le PASS ou «Patient Acceptable Symptom State» qui se définit comme étant le niveau de symptômes en deçà duquel, les patients se sentent bien. Ce score est indépendant de la présence de co-morbidités[3]. Chez 95 patients avec une gonarthrose (94% de femmes, 52% de co-morbidités), 44% se sentent bien selon le PASS dans le groupe avec co-morbidités versus 65% dans le groupe sans co-morbidités (p = 0,03). Ces données sont de nature à intégrer ce PASS dans un schéma global d'évaluation de la douleur chez les patients arthrosiques. ■

Références:
1. Merle-Vincent F, et al. Joint Bone Spine 2007;74(6):612-6
2. Cortet B. ECCEO 2013; pre-clinical symposium. Session 3
3. Ali Ou Alla S, et al. BMC Res Notes 2012 Jan 23;5:58.

S'il ne devait en rester qu'un,
ce serait celui-là
28 x 10 mg € 20,63
56 x 10 mg € 29,65
28 x 20 mg € 29,84
56 x 20 mg € 43,76
Vasexten 20
28 Gélules / Capsules, hard
VXT/2013/C1/04-04/9

DENOMINATION DU MEDICAMENT Vasexten 20, 20 mg, gélules à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Vasexten 20 contient 20 mg de chlorhydrate de barnidipine, correspondant à 18,6 mg de barnidipine par gélule. Excipients à effet notoire : saccharose 190 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélules à libération modifiée. Les gélules à libération modifiée Vasexten 20 sont de couleur jaune et portent l'inscription : 155 20. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Hypertension artérielle essentielle légère à modérée. **POSOLOGIE** La posologie (initiale) recommandée est de 10 mg une fois par jour, le matin. Elle peut être portée jusqu'à 20 mg une fois par jour si nécessaire. La décision d'augmenter la posologie ne sera prise qu'après stabilisation complète de la posologie initiale. Cela nécessite généralement au moins trois à six semaines. **Population pédiatrique** Barnidipine ne devrait pas être administré à des enfants puisqu'il n'y a pas de données disponibles chez les enfants (de moins de 18 ans). **Patients âgés** La posologie ne doit pas être ajustée chez le patient âgé. Une attention particulière au début du traitement est recommandée. **Patients souffrant d'insuffisance rénale** Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois par jour doit être effectuée avec précaution (voir rubriques "Contre-indications"). **Patients souffrant d'insuffisance hépatique** Voir rubrique "Contre-indications". **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active (ou à n'importe quelle dihydropyridine) ou à un des excipients. Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min), Angor instable et infarctus aigu du myocarde (dans les quatre premières semaines), Insuffisance cardiaque non traitée. Les concentrations sanguines de barnidipine peuvent être augmentées lors de l'association aux inhibiteurs forts du cytochrome CYP 3A4 (résultats des études d'interaction in vitro). C'est pourquoi les antiprotéases, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarythromycine ne devront pas être administrées concomitamment à barnidipine. **EFFETS INDESIRABLES Vasexten 20.** Très fréquent (≥10%) ; fréquent (≥1%,<10%) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections du système immunitaire* : Réaction anaphylactique (Fréquence indéterminée). *Affections du système nerveux* : céphalées (très fréquent), Étourdissements / vertiges (fréquent). *Affections cardiaques* : palpitations (fréquent), Tachycardie, tachycardie sinusale, augmentation de la fréquence cardiaque (fréquence indéterminée). *Affections vasculaires* : bouffées vasomotrices (très fréquent). *Affections hépatobiliaires* : Valeurs anormales des tests hépatiques (fréquence indéterminée). *Affections de la peau et du tissus sous-cutané* : rash (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : œdème périphérique (très fréquent). Les symptômes ont tendance à régresser ou à disparaître avec la poursuite du traitement (1 mois pour l'œdème des membres inférieurs et 2 semaines pour les bouffées vasomotrices, maux de tête et palpitations). Bien qu'il n'ait jamais été observé, l'effet indésirable suivant doit être considéré, dans la mesure où il a été signalé lors de l'utilisation d'autres dihydropyridines : hyperplasie gingivale. Certaines dihydropyridines peuvent dans des cas rares, provoquer des précordialgies ou de l'angine de poitrine. Très rarement, des patients souffrant d'angine de poitrine peuvent observer une augmentation de la fréquence, de la durée ou de l'intensité de ces crises. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés.**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ABBOTT PRODUCTS S.A. Blue Planet Building - Av. Brg. E. Demunter 3 B-1090 BRUXELLES **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Vasexten 20:** BE218206 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Décembre 2012. Date d'approbation : 01/2013 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

Vasexten®

Abbott
A Promise for Life

Fracture de hanche: retarder l'intervention accroît la mortalité

C'est ce qui ressort de cette étude avec en substance un risque significativement accru de mortalité à long terme chez des patients opérés pour une fracture de hanche dans un délai > 48 heures. Le résultat reste significatif après ajustement des variables (âge, sexe, co-morbidités).

Dr Claude Biéva

D'ici 30 ans, on estime que le nombre de fractures de hanche devrait tripler dans les pays industrialisés pour atteindre 150.000 en 2050. Selon plusieurs auteurs, il semble exister une relation entre la mortalité et le délai séparant l'admission de l'intervention chirurgicale[1]. Un retard de l'intervention entraîne une augmentation de la durée d'hospitalisation, un taux de complications plus élevé, en particulier respiratoire et trophique[2,3]. Ces résultats sont cependant discutés, d'autres auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre le délai et le pronostic sans doute par le fait que les patients les plus graves nécessitent une préparation plus longue. A noter que dans des études récentes, l'influence du délai est difficile à estimer car les patients sont opérés en moyenne dans les 24 heures.

Une étude belge

L'étude[4] inclut 32.383 sujets suivis sur une période de 1 à 16 ans, issus de 9 cohortes et 2 banques de données en Europe, aux Etats-Unis, au Brésil, à Taiwan et en Israël. Après ajustement des variables, le OR pour la mortalité toute cause après fracture de hanche est de 1,10 (95% CI; 0,99-1,23, p<0,089) pour un délai de 25 à 48 heures. Le OR est de 1,12 entre 49 et 72 heures, 1,12 entre 73 et 96 heures et 1,25 (95% CI; 1,07-1,47, p=0,004) au-delà de 96 heures. Les auteurs concluent que chez les patients âgés, un délai d'intervention >48 heures accroît la mortalité à long terme même après ajustement pour différentes variables comme le sexe, l'âge ou les co-morbidités du patient. ■

Références:
1. Lawrence VA, et al. Arch Intern Med 2002; 162:2053-7
2. Zuckerman JD, et al. N Engl J Med 1996;334:1519-25
3. Roberts SE, et al.BMJ 2003;327:771-5
4. Haentjens P, et al. ECCEO 2013;#OC18

Médicaments anti-ostéoporose

Une nouvelle étude démontre que moins de 40% des femmes à haut risque de fractures sont traitées. C'est le diagnostic d'ostéoporose et les inquiétudes liées aux conséquences de la maladie qui rendent les patientes compliantes jusqu'à ce que les effets secondaires et les risques inhérents les poussent à arrêter leur traitement.

Dr Claude Biéva

L'étude GLOW (*Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women*) est une étude prospective, menée sur plus de 60.000 femmes (âge > 55 ans) recrutées par 700 médecins généralistes répartis dans 17 villes aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et en Australie. L'objectif était la collecte d'information sur les facteurs de risques ostéoporotiques, les approches de traitement, l'attitude des patientes et les conséquences d'une fracture par le biais d'enquêtes annuelles sur une période de 5 ans. Une première partie de cette étude riche d'enseignements avait déjà montré l'impact important des fractures sur la qualité de vie. Une nouvelle analyse a évalué sur 3 ans la prescription et la compliance chez des patientes à haut risque fracturaire.

Moins de 40% sous médicaments

Cette nouvelle analyse inclut 5812 femmes avec un risque fracturaire majeur >20% à 10 ans. A l'inclusion, 39% sont sous traitement et 13% l'étaient par le passé. Pendant les 3 années, 19% sont en traitement continu avec la même molécule, 10% prennent épisodiquement leur traitement, 11% ont arrêté, 4% ont changé de classe thérapeutique, 6,7% commencent un traitement et 49% n'ont jamais pris de médicaments anti-ostéoporotiques. A 3 ans, seulement 35% des femmes sont sous traitement. Ce sont majoritairement celles qui ont un diagnostic d'ostéoporose (OR=4,5; 95% CI; 3,3-6,2), qui croient au risque fracturaire (OR=3,2; 95% CI; 1,7-6,1) ou sont très sensibilisées à leur maladie (OR=2,1; 95% CI;1,3-3,2). Les patientes qui arrêtent leur traitement sont celles qui parlent le moins de leur maladie ou se sentent physiquement en meilleure condition que celles qui sont en traitement continu. Les raisons d'arrêt de traitement sont les effets secondaires et les inquiétudes liées à la toxicité du médicament. ■

Référence:
1. Gehlbach S, et al. ECCEO 2013;#OC13

Une puberté tardive multiplie par 2 le risque fracturaire

La masse osseuse maximale de la femme jeune est plus faible lorsque la puberté est tardive, suggérant que la génétique est plus importante que l'imprégnation oestrogénique. La conséquence est un doublement du risque fracturaire dans les années qui suivent.

Dr Claude Biéva

Une étude antérieure[1] avait déjà montré qu'une DMO élevée est associée à une puberté précoce et inversement une DMO basse est associée à une puberté tardive. Aujourd'hui cette nouvelle étude reprend ce concept et pose deux questions. Les fractures qu'on observe pendant l'enfance et l'adolescence chez un tiers des filles et 50% des garçons sont-elles associées à des altérations de la microstructure et de la résistance mécanique à la fin de la croissance, c'est-à-dire au moment du pic de masse osseuse à 20 ans ? Existe-t-il un lien entre l'âge de la ménarque et le risque de fractures au moment du pic de masse osseuse ? Pour répondre à ces questions, une cohorte a été constituée, incluant 124 filles (âge moyen: 20,4 ans), suivies depuis l'âge de 8 ans. Au départ, elles ont toutes reçu une supplémentation en calcium pendant une année entre l'âge de 8 ans et 9 ans. A 8 ans, 9 ans, 10 ans, 12, 16 et 20 ans, elles ont été suivies par des questionnaires, des mesures de la DMO, de la densité volumétrique, de la microarchitecture au niveau du radius distal et de la résistance de l'os par la méthode des éléments finis. On observe qu'un tiers des filles ont eu des fractures, le plus souvent au niveau du membre supérieur avec un pic d'incidence entre 9 et 12 ans ce qui semble correspondre à une période de plus grande fragilité. Dans les caractéristiques des groupes avec ou sans fractures, on observe que seul l'âge de la ménarque diffère avec un âge plus tardif dans le groupe avec fractures (13,45 ans vs 12,78, p=0,003). Le T score est à + 0,16 pour la métaphyse radiale et + 0,27 pour la diaphyse radiale ce qui démontre que cette population de jeunes filles mesurées à 20 ans est bien au pic de masse osseuse. Dans le groupe avec fractures, la DMO est significativement plus basse tout comme la densité trabéculaire (151 +/-26 mg HA/cm^3 vs 167+/-35, p=0,022). Tous les paramètres de la résistance de l'os sont aussi globalement diminués de 20%. Une diminution d'une déviation standard de ces paramètres de densité, de microstructure et de résistance mécanique va correspondre à un risque multiplié par 2 de fractures pendant l'enfance et l'adolescence.

Conclusion

L'étude montre pour le groupe qui a un historique de fractures à 20 ans au pic de masse osseuse, une diminution de la densité osseuse surtout au niveau trabéculaire et une diminution de l'épaisseur trabéculaire au niveau du radius distal. Ces modifications sont associées à une diminution des trois paramètres de la résistance mécanique et correspondent à un risque majoré de fractures pendant l'enfance et l'adolescence. Une puberté tardive est aussi associée à une augmentation du risque de fractures. Toutes ces données suggèrent que la programmation génétique est déterminante laissant peu de place à l'épigénétique. Ce qui ne peut qu'alimenter le débat sur le bénéfice d'une supplémentation précoce…. ■

Références:
1. Gilsanz V, et al. J Pediatr 2011; 158(1): 100-5
2. Chevalley T. ECCEO 2013;#OC4

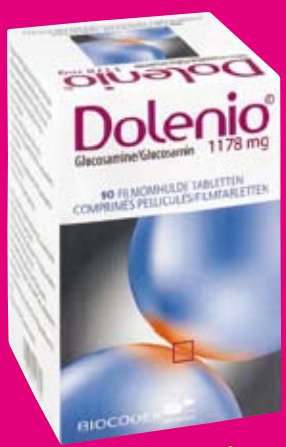
FORME CRISTALLINE

1 cp par jour

Dolenio®

Glucosamine 1178 mg

sous forme de ***sulfate de glucosamine 1500 mg***



1 comprimé par jour

AMM FR/Dol 16 613 /06/2012/05

Pour faire plier l'arthrose

Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DOLENIO 1178 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 1884,60 mg de sulfate de glucosamine stabilisé par le chlorure de sodium, correspondant à 1500 mg de sulfate de glucosamine ou à 1178 mg de glucosamine. Excipient : Sodium 151 mg. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés, ovales, biconvexes, de couleur blanche ou blanc cassé, portant une barre de cassure sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter le fractionnement du comprimé en vue de son ingestion sans problème et non de le diviser en deux doses égales. **4.1. Indications thérapeutiques** Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou. **4.2. Posologie et mode d'administration** *Adultes :* Un comprimé par jour. La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (de la douleur en particulier) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement par la glucosamine doit être reconsidérée. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Autres informations concernant certaines populations :** *Personnes âgées :* Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées, mais, compte tenu de l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés, mais sains par ailleurs. *Enfants et adolescents :* L'utilisation de DOLENIO est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à sa tolérance et son efficacité. *Insuffisants rénaux et/ou hépatiques :* Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients. **4.3. Contre-indications** DOLENIO ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques aux crustacés car la substance active est extraite de ceux-ci. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Enfants de moins de 2 ans. **4.8. Effets indésirables** Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par la glucosamine sont les nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont également été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont généralement légers et transitoires. Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables liés par une relation de causalité, listés par classe d'organe et par fréquence (très fréquent ≥ 1/10 ; fréquent ≥1/100, <1/10 ; peu fréquent ≥1/1000, <1/100 ; rare ≥1/10000, <1/1000 ; très rare <1/10000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Des cas d'hypercholestérolémie, d'aggravation de l'asthme et de contrôle insuffisant du diabète sucré ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie. Dolenio peut induire une élévation des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, un ictère. **Patients atteints de diabète sucré** Détérioration du contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète sucré, dont on ne connaît pas la fréquence. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BIOCODEX Benelux NV/SA – 16A Rue Des Trois Arbres – 1180 - Bruxelles – BELGIQUE **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Dolenio 1178 mg, comprimés pelliculés – flacon : BE333444 Dolenio 1178 mg, comprimés pelliculés – plaquette thermoformée : BE381227 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Février 2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 04/2012 **MODE DE DELIVRANCE : DELIVRANCE LIBRE**

MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Céphalées Fatigue	–	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	–	–	Asthme / Aggravation de l'asthme
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleur abdominale Digestion difficile Diarrhée Constipation	–	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	–	Eruption cutanée Prurit - Bouffées vasomotrices	Œdème angioneurotique Urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	–	–	Diabète sucré mal contrôlé Hypercholestérolémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	–	–	Œdème / œdèmes périphériques

BIOCODEX Benelux

Dr Georges Thines
Chirurgie Orthopédique
(CHEM – Esch-sur-Alzette)

L'expert du mois

Chirurgie du pied... ça bouge !

La chirurgie est à l'honneur ce mois-ci, à travers notre rencontre avec le Dr Georges Thines. Focus donc sur la chirurgie du pied, une surspécialité méconnue où pourtant bien des choses ont évolué au cours des dix dernières années.

Dr Thines: *Pendant longtemps, effectivement, la chirurgie du pied est restée un pan orphelin de l'orthopédie. J'ai eu la chance de la découvrir pendant ma formation, avec mon maître de stage et prédécesseur, et je m'y suis rapidement intéressé. Actuellement, elle représente effectivement la moitié de mes activités, avec une place de plus en plus importante au fil du temps.*

On est donc sorti du statut de petite chirurgie accessoire, à côté d'une pratique de chirurgie orthopédique générale…

Dr Thines: *Tout à fait. Et c'est important car on peut obtenir d'excellents résultats, si on applique les bonnes techniques dans les bonnes indications. C'est une chirurgie variée, qui nécessite de bien respecter la mécanique du pied et apporte de réelles satisfactions.*
En outre, nous avons la chance au Luxembourg d'avoir une excellente collaboration avec les confrères - généralistes notamment – qui font très bien la part des choses et nous adressent les patients après avoir le plus souvent effectué une mise au point préalable fouillée.

Vous dites «au Luxembourg»….
Ce n'est pas le cas partout ?

Dr Thines: *Ce n'est pas aussi évident dans tous les pays. Pourtant, il est important de faire ce tri. Face à une jeune patiente présentant un hallux valgus débutant, par exemple, il faut savoir conseiller une semelle et des mesures d'hygiène de vie, car la chirurgie doit être réservée aux cas où elle est vraiment indiquée.*
Il y a deux façons de pratiquer: voir ce que l'on peut opérer et voir ce qu'il faut opérer. Il est important pour chacun de bien fixer ce niveau, si l'on veut respecter le principe «primum non nocere». Si l'on opère tous les éperons calcanéens, par exemple, on aura moins de 50% de patients satisfaits. En revanche, si on n'opère que les patients qui ne sont pas améliorés par un traitement conservateur bien mené (ondes de choc, semelles, kiné, massages, stretching), on aura de bons résultats chirurgicaux. Mais on aura aussi limité l'indication à quelque dix pour-cent des cas seulement. Si l'indication n'est pas bien posée, la plus belle intervention du monde se soldera par de mauvais résultats.

Hallux valgus: un modèle d'évolution

Pour un chirurgien du pied, l'hallux valgus est une intervention fréquente. Une intervention qui a mauvaise presse, parfois aussi. Pourtant, la technique comme les résultats ont largement évolué.

Dr Thines: *Il y a vingt ans, la chirurgie de l'hallux valgus consistait à réséquer la saillie osseuse – la partie médiane de la tête du premier métatarsien. Hélas, le geste ne modifiait pas le mécanisme causal: la traction mécanique des tendons à l'origine de la déviation osseuse. C'est ainsi que deux ans plus tard, on revoyait les patientes avec un métatarse encore plus varisé… et on réintervenait de la même manière. Avec pour résultat final une amputation fonctionnelle du premier rayon.*

D'où l'attention portée aujourd'hui au rééquilibrage mécanique…

Dr Thines: *Exactement. Si l'os se déplace en raison de tractions tendineuses, liées essentiellement à la génétique, il s'agit de différencier les stades de la maladie. Entre un premier rayon instable et une simple varisation du premier métatarse, pour commencer. Dans le premier cas,*

la première articulation tarso-métatarsienne est instable, et le métatarse tend à remonter. Ceci se corrige par une arthrodèse de cette articulation afin de corriger l'hypermobilité. Ces cas sont rares, mais il faut y penser avant d'intervenir.
Dans le cas le plus fréquent, on a un premier métatarse dévié en varus, on effectue une correction par ostéotomie et repositionnement. Le but étant d'éviter la traction par le tendon adducteur de la première phalange, à l'origine de la déformation.

Pied plat: une technique récente et encore méconnue

Autre motif de consultation fréquent: le pied plano valgus. Vulgairement le pied plat classique de l'enfant. Pour lequel il existe aujourd'hui une technique élégante, encore peu connue dans le nord de l'Europe.

Dr Thines: *La réponse classique est constituée par les semelles. Cependant, on sait combien l'observance peut être mauvaise, avec à la longue un risque de développement d'arthroses, de tendinites, d'affaissements de la voûte plantaire, etc. En outre, pour les cas les plus marqués, avec par exemple un appui de l'os naviculaire sur le sol, les semelles seront insuffisantes. C'est là que l'arthrorise apporte réellement une révolution.*

Nous parlons d'implants. Vous pouvez présenter la technique en quelques mots ?

Dr Thines: *En quelques mots, il s'agit de réaliser le même effet qu'avec une semelle, mais en intervenant au niveau du pied lui-même, en introduisant un implant dans le sinus calcanéen.*

Comment agit cet implant ?

Dr Thines: *L'implant redresse le pied comme une semelle. Avantages: on n'a pas besoin d'y penser, et au bout de 3-4 ans on peut retirer l'implant car la correction est fixée. Avantage supplémentaire: les implants actuels sont en titane, de sorte que même si l'enfant ne se représente pas l'implant est inerte sur le plan biologique (ce qui n'était pas le cas initialement avec les implants enrobés de polyéthylène).*

Une technique en essor, donc…

Dr Thines: *Curieusement, alors que la firme ayant développé les implants est allemande, c'est dans le sud de l'Europe, en Italie notamment, que la méthode est le mieux implantée. Une affaire de coquetterie sans doute…*

Médecine sportive

Le Dr Thines est également le médecin du Club Sportif Fola. De quoi se réjouir vu les performances du club.

Dr Thines: *A Saarlouis, nous avions une importante activité de chirurgie du sport. Traumatique, mais aussi sur usure comme on peut le rencontrer en sport de haut niveau: transplantation de cartilage, cultures in vitro, etc. Je vois donc toujours beaucoup de sportifs, de par ma fonction de médecin du club, mais néanmoins là aussi je me recentre de plus en plus sur mon domaine de prédilection - le pied - en envoyant les autres cas à des confrères.*

Sensibiliser le patient au coût des soins

Après une formation l'ayant conduit en France et en Allemagne, il était intéressant de demander au Dr Thines son avis sur l'organisation des soins de santé au Grand-Duché. C'est pourtant un autre pays qui sera évoqué…

Dr Thines: *Honnêtement, les patients luxembourgeois - et les médecins aussi - peuvent être contents de leur système de soins de santé. En revanche, si j'ai une remarque fondamentale, c'est le fait que le patient luxembourgeois ne se rend pas assez compte du coût de la santé pour la société. Le tiers-payant intégral déconnecte le patient de la réalité.*

La santé devrait-elle avoir un coût visible pour le patient ?

Dr Thines: *Elle a un coût, à travers les prélèvements sociaux. En outre, certains médicaments ne sont pas remboursés, ou pas intégralement. Mais payer un petit pourcentage ne permet pas de se rendre compte de la valeur des soins prescrits. C'est pourquoi je trouve le système suisse intéressant: en Suisse, en début d'année les patients payent une certaine franchise – comme pour une assurance auto. Une fois cette franchise atteinte, la couverture prend le relais. Le montant de cette «franchise» est bien sûr modulé, mais le principe de base reste le même, et le patient peut véritablement appréhender la valeur de la santé: la première consultation, le premier médicament, le premier examen… Au total, les patients sont aussi bien pris en charge que chez nous, mais ils se rendent compte de ce que cela coûte.*

En Allemagne, vous avez dû aussi avoir l'expérience des génériques…

Dr Thines: *Certes, mais je les utilise très peu. Pour plusieurs raisons. D'abord parce que j'estime qu'une société qui développe de nouvelles molécules, et investit dans des études, doit pouvoir en retirer le fruit. D'autant que pour toute molécule mise sur le marché, il y a des dizaines de milliers de molécules testées sans suite.*
Ensuite, le principe actif n'est pas tout. Il faut tenir compte de la préparation pharmaceutique dans son ensemble, et des excipients sources d'effets secondaires. Il en va des génériques comme des voitures: deux voitures de marques différentes peuvent avoir le même moteur, mais leur sécurité et leur degré de confort ne seront pas identiques pour autant.

Certains remboursements vous semblent-ils insuffisants à Luxembourg ?

Dr Thines: *J'utilise régulièrement les chondroprotecteurs, avec de bons résultats dans une proportion significative des patients. On voit par exemple des patients avec une arthrose avancée, que l'on peut soulager pendant plusieurs années de cette manière. Pourtant, sous prétexte qu'il s'agit de traitements non curatifs, les remboursements sont limités en nombre, ce qui génère une injustice.*

Et l'accès à l'imagerie, qu'en pensez-vous comme chirurgien ?

Dr Thines: *Nous sommes équipés, mais il y a un grand paradoxe, car l'un des examens les moins nocifs et les plus performants - l'IRM - est aussi particulièrement difficile à obtenir. Ce qui nous amène parfois à nous tourner vers une imagerie irradiante. Ce qui est frustrant, c'est de constater que l'IRM ne tourne ni le week-end, ni la nuit. Les installations - principale source de coût - ne sont donc même pas rentabilisées aux deux-tiers. Pourtant, je me dis intuitivement que ce serait une solution pour les examens nécessaires en relative urgence. A méditer, donc.* ■

Dr E. Mertens
d'après un entretien avec le Dr Georges Thines

DENOMINATION DU MEDICAMENT: CELEBREX 100 mg gélules & CELEBREX 200 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque gélule contient 100 mg ou 200 mg de célécoxib. Les gélules Celebrex contiennent du lactose (chaque gélule contient respectivement 149,7 mg ou 49,8 mg de lactose monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélules. CELEBREX 100 mg gélules: gélules blanches et opaques présentant deux bandes bleues indiquant respectivement 7767 et 100. CELEBREX 200 mg gélules: gélules blanches et opaques présentant deux bandes dorées indiquant respectivement 7767 et 200. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être quotidiennement prescrit à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose. *Arthrose:* La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. *Polyarthrite rhumatoïde:* La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. *Spondylarthrite ankylosante:* La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose journalière à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après deux semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg. CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas. *Sujet âgé (>65 ans):* Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg. *Insuffisance hépatique:* Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques. *Insuffisance rénale:* L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution. *Enfants:* Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant. *Métaboliseurs lents du CYP2C9:* Chez les patients connus pour/suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 au vu de leur génotype ou de leurs antécédents/leur expérience avec d'autres substrats du CYP2C9 le célécoxib doit être administré avec prudence étant donné qu'ils présentent un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants. Il faut envisager de réduire de moitié la dose minimale recommandée. **CONTRE-INDICATIONS:** Antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypersensibilité connue aux sulfamides. Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal (GI). Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2). Grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace. Dans les deux espèces animales étudiées, le célécoxib a entraîné des malformations. Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais ne peut être exclu. Allaitement. Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10). Patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min. Maladie inflammatoire de l'intestin. Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV). Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral. **EFFETS INDESIRABLES:** Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans la liste ci-dessous, reflétant les données des sources suivantes: Effets indésirables rapportés chez les patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde à des taux d'incidence supérieurs à 0,01% et supérieurs à ceux rapportés pour le placebo dans le cadre de 12 essais cliniques contrôlés par un placebo et/ou un produit actif, d'une durée maximale de 12 semaines et utilisant des doses quotidiennes de célécoxib comprises entre 100 mg et 800 mg. Lors d'études supplémentaires utilisant des AINS non sélectifs de comparaison, environ 7400 patients arthrosiques ont été traités par célécoxib à des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 mg, dont environ 2300 patients pendant au moins 1 an. Les effets indésirables observés avec le célécoxib dans ces études supplémentaires concordaient avec les effets observés chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, énumérés dans la liste ci-dessous. Effets indésirables rapportés à des taux d'incidence supérieurs à ceux du placebo pour les sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans des études de prévention des polypes à long terme d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP). Effets indésirables rapportés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance au cours d'une période durant laquelle, d'après les estimations, >70 millions de patients ont été traités par célécoxib (différentes doses, durées et indications). Parce que tous les effets indésirables ne sont pas rapportés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et inclus dans la base de données de sécurité, les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de manière fiable. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés avec le célécoxib et dans le cadre de la pharmacovigilance (terminologie MedDRA) [Très fréquents (≥ 1/10), Fréquents (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100), Rares (≥ 1/10.000, < 1/1000), Fréquence non connue (Pharmacovigilance)[3] *Infections et infestations:* Fréquent: sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires. *Affections hématologiques et du système lymphatique:* Peu fréquent: anémie. Rare: leucopénie, thrombocytopénie. Fréquence non connue: pancytopénie. *Affections du système immunitaire:* Fréquent: aggravation d'une allergie. Fréquence non connue: réactions allergiques sévères, choc anaphylactique, anaphylaxie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* Peu fréquent: hyperkaliémie. *Affections psychiatriques:* Fréquent: insomnie. Peu fréquent: anxiété, dépression, fatigue. Rare: confusion. Fréquence non connue: hallucinations. *Affections du système nerveux:* Fréquent: vertiges, hypertonie. Peu fréquents: paresthésie, somnolence, infarctus cérébral[1]. Rare: ataxie, dysgueusie. Fréquence non connue: céphalées, aggravation d'une épilepsie, méningite aseptique, agueusie, anosmie, hémorragie intracrânienne fatale. *Affections oculaires:* Peu fréquent: vision floue. Fréquence non connue: conjonctivite, hémorragie oculaire, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne. *Affections de l'oreille et du labyrinthe:* Peu fréquent: acouphènes, hypoacousie[1]. *Affections cardiaques:* Fréquent: infarctus du myocarde[1]. Peu fréquent: insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie. Fréquence non connue: arythmie. *Affections vasculaires:* Très fréquent: hypertension[1]. Peu fréquent: aggravation d'une hypertension. Fréquence non connue: bouffées, vasculite, embolie pulmonaire. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:* Fréquent: pharyngite, rhinite, toux, dyspnée[1]. Fréquence non connue: bronchospasme. *Affections gastro-intestinales:* Fréquent: douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements[1], dysphagie[1]. Peu fréquent: constipation, éructation, gastrite, stomatite, aggravation d'une inflammation gastro-intestinale. Rare: ulcération duodénale, gastrique, œsophagienne, intestinale et du côlon, perforation intestinale, œsophagite, méléna, pancréatite. Fréquence non connue: nausées, hémorragie gastro-intestinale, colite/aggravation d'une colite. *Affections hépatobiliaires:* Peu fréquent: fonction hépatique anormale, augmentation des ALAT et ASAT. Rare: élévation des enzymes hépatiques. Fréquence non connue: Insuffisance hépatique (souvent fatale ou requérant une transplantation hépatique), hépatite fulminante (souvent fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* Fréquent: éruption cutanée, prurit. Peu fréquent: urticaire. Rare: alopécie, photosensibilité. Fréquence non connue: ecchymose, éruption bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée. *Affections musculo-squelettiques et systémiques:* Peu fréquent: crampes des membres inférieurs. Fréquence non connue: arthralgie, myosite. *Affections du rein et des voies urinaires:* Peu fréquent: élévation de la créatinine et de l'urée. Fréquence non connue: insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, hyponatrémie. *Affections des organes de reproduction et du sein:* Fréquence non connue: troubles menstruels non spécifiés. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* Fréquent: symptômes grippaux, œdème périphérique/rétention liquidienne. Fréquence non connue : douleur thoracique. [1]Effets indésirables qui se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP). Les effets indésirables cités ci-dessus pour les études de prévention des polypes sont seulement ceux qui ont été identifiés antérieurement dans le cadre de la pharmacovigilance ou qui se sont produits plus fréquemment que dans les essais réalisés sur l'arthrose. [2]En outre, les effets indésirables suivants, non connus antérieurement, se sont produits dans des études de prévention des polypes chez des sujets traités par célécoxib 400 mg par jour dans le cadre de 2 essais cliniques d'une durée maximale de 3 ans (les essais APC et PreSAP): Fréquent: angine de poitrine, syndrome du côlon irritable, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, hypertrophie prostatique bénigne, prise de poids. Peu fréquent: infection à Helicobacter, herpès zoster, érysipèle, bronchopneumonie, labyrinthite, infection gingivale, lipome, corps flottants dans le vitré, hémorragie conjonctivale, thrombose veineuse profonde, dysphonie, hémorragie hémorroïdale, selles fréquentes, ulcération de la bouche, dermatite allergique, ganglion, nycturie, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, fracture des membres inférieurs, augmentation du sodium sanguin. [3]Effets indésirables rapportés spontanément dans la base de données de sécurité au cours d'une période durant laquelle, d'après les estimations,70 millions de patients ont été traités par célécoxib (différentes doses, durées et indications). Par conséquent, les fréquences de ces effets indésirables ne peuvent pas être déterminées de manière fiable. Les effets indésirables cités pour la population après commercialisation sont seulement ceux qui ne sont pas déjà cités pour les études menes sur l'arthrose ou les études de prévention des polypes. Dans les données finales (établies) des essais APC et PreSAP relatives aux patients traités par célécoxib 400 mg par jour pendant une durée maximale de 3 ans (données cumulées des deux essais), le surcroît d'infarctus du myocarde par rapport au placebo était de 7,6 événements pour 1000 patients (peu fréquent) et il n'y avait pas de surcroît d'accident vasculaire cérébral (types not différenciés) par rapport au placebo. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Pfizer SA, Boulevard de la plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE212301, BE227403, BE212317, BE227412. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 2 mai 2000. Date du dernier renouvellement: 24 février 2010. **DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE:** 10/2010. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale.

Un choix décisif pour vos patients atteints d'arthrose et présentant un risque GI* accru

CELEBREX®
(CELECOXIB)
La force de l'expérience

La décision de prescrire des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 devrait être basée sur l'évaluation du risque global individuel du patient. Les risques cardiovasculaires de Celebrex® pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition au traitement, il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte possible.

*GI: gastro-intestinal

Date de préparation: février 2012
CELE12Z0013411

Secret bancaire: sous pression, le Luxembourg cède du terrain

Le Premier ministre luxembourgeois Jean-Claude Juncker a annoncé le 17 avril que le pays accepterait l'échange automatique d'informations en matière fiscale à partir du 1er janvier 2015, ce qui de facto signifie la fin du secret bancaire, du moins pour les ressortissants de l'Union européenne ayant leurs comptes au Grand-Duché.

Florence Anselme

Le chef du gouvernement a pris soin de préciser que le secret bancaire resterait intact pour les résidents luxembourgeois. Il le restera également pour les ressortissants hors Union européenne. De plus, pour les Européens, le champ de l'échange automatique d'informations fiscales se limitera, du moins dans l'immédiat, aux seuls revenus d'intérêts, la directive européenne de 2003 ne couvrant pas tous les produits financiers, comme les contrats d'assurance-vie, les dividendes et certains fonds d'investissement. La directive ne concerne d'ailleurs que les personnes physiques, à l'exclusion des sociétés. Toujours est-il que la Commission européenne et des organisations internationales comme l'OCDE ou des instances comme le G20 ont mis la pression sur les Etats afin d'étendre l'échange automatique d'informations à tous les produits et à tout le monde y compris les sociétés. La France a d'ailleurs appelé ses partenaires à mettre en place une sorte de Fatca européen à l'instar de ce qui a été lancé aux Etats-Unis.

La faute à Fatca

C'est d'ailleurs la pression du Fatca qui a poussé les Luxembourgeois à se résoudre à accepter l'échange automatique d'informations fiscales, alors qu'ils s'y étaient toujours farouchement opposés, considérant qu'il n'avait pas prouvé son efficacité dans la lutte contre l'évasion fiscale. L'échange automatique d'informations sur les dépôts des clients étrangers était *«un sujet en discussion depuis un an au moins dans le cadre des négociations avec les Etats-Unis sur le Fatca»*, a d'ailleurs indiqué le ministre des Finances Luc Frieden.
Cette loi américaine (Fatca, Foreign Account Tax Compliance Act), adoptée en 2010, vise à lutter contre l'évasion fiscale en imposant aux établissements financiers étrangers de transmettre au fisc américain des informations sur les comptes détenus par des contribuables américains afin de recouper leurs déclarations.

Les autorités luxembourgeoises cherchent à négocier un accord spécifique avec les Etats-Unis dans le cadre du Fatca sur la manière dont les informations sur les clients américains des banques grand-ducales seront transmises au fisc des Etats-Unis: soit directement des banques vers l'IRS soit en passant par l'intermédiaire de l'Administration des contributions directes luxembourgeoise. Mais à partir du moment où les banques luxembourgeoises transmettront de manière automatique des données sur leurs clients, quel que soit le mode, il faudra également le faire pour les clients européens, selon des dispositions inscrites dans la réglementation européenne et portant sur une clause de la nation la plus favorisée.

C'est la raison pour laquelle le Luxembourg n'a plus vraiment d'autres choix que de réviser sa position, jusque-là intraitable, sur la lutte contre l'évasion fiscale et l'échange automatique d'informations bancaires. Le Luxembourg et l'Autriche s'opposaient à l'échange automatique pour autant que d'autres pays européens, comme la Suisse ou le Liechstenstein, n'en feraient pas de même. Aujourd'hui, ces deux pays ont également assoupli leur position.

La position du Luxembourg devenait toutefois de plus en plus intenable avec la crise chypriote, qui a montré du doigt les paradis fiscaux, ce que le Luxembourg réfute énergiquement d'être. L'affaire de «l'offshoreleaks» a mis davantage de pression sur les pays européens qui s'accrochent au secret bancaire. Luc Frieden avait reconnu début avril que ces deux évènements avaient pesé sur la «réflexion en cours» pour un assouplissement du secret bancaire, même si le ministre des Finances avait déjà averti depuis plus d'un an que sa position pour défendre le secret bancaire et s'opposer à l'échange automatique d'informations n'était plus tenable face à la pression internationale.
On oublie aussi de dire qu'une directive de 2011 sur la coopération fiscale sur le plan administratif que le Luxembourg a partiellement transposée au mois de mars dernier a été d'une influence sans précédent sur le changement d'attitude des autorités grand-ducales.

Conséquences pratiques

La question qui se pose désormais pour le Luxembourg est celle de l'après-2015 et des conséquences économiques que la disparition du secret bancaire aura sur l'emploi et le nombre d'établissements financiers présents sur la Place.
Le Luxembourg doit une grande partie de sa prospérité au secret bancaire, mais son importance a décru depuis 2005, lorsque la directive européenne sur la fiscalité de l'épargne est entrée en vigueur en introduisant un impôt sur les revenus d'intérêts de certains produits financiers de ses clients européens non-résidents, d'abord de 15% et désormais de 35%.
Le secret bancaire, c'est-à-dire l'évasion fiscale, représentait un quart des actifs sous gestion des banques en 2009; l'essentiel des affaires des établissements financiers provenant surtout de la gestion collective et des fonds d'investissement qui avaient atteint à la fin du mois de février 2013, 2.405 milliards d'euros, faisant du Luxembourg la seconde Place mondiale de gestion des fonds collectifs derrière les Etats-Unis.

La plupart des établissements financiers au Grand-Duché ont anticipé le mouvement en se montrant moins stricts sur le secret bancaire. C'est ce qu'on a appelé «l'onshorisation» des clients et des dépôts, par opposition au terme de Place financière «offshore». Plusieurs banques de la Place ont adressé des courriers à leurs clients étrangers pour leur demander de se mettre en règle avec le fisc de leur pays de résidence. Certains établissements ont demandé qu'ils le fassent «sans délai», d'autres leur ont laissé six mois pour se mettre en conformité.

Le Luxembourg accepte uniquement depuis 2011 l'échange d'informations sur demande, mais les conditions requises pour lever le secret bancaire sont encore assez strictes. Le fisc étranger doit ainsi prouver que les données réclamées sont «vraisemblablement pertinentes, utiles, à des fins similaires», pour empêcher notamment la «pêche aux informations».
En général, les administrations étrangères doivent disposer d'informations très précises avant de solliciter leurs collègues luxembourgeois: il faut un nom, une adresse et l'identité de la banque dans laquelle le compte est supposé être.
Selon les chiffres de l'Administration des Contributions directes du Luxembourg, 592 demandes de renseignements, d'échanges automatiques et spontanés et notifications ont été traitées en 2012.
Les clients des banques ont la possibilité de s'opposer à des demandes des administrations fiscales étrangères, des recours étant ouverts devant les juridictions administratives, qui doivent d'ailleurs être traités en priorité selon la procédure accélérée pour que les autorités grand-ducales ne soient pas accusées de faire traîner les demandes d'entraide administrative en longueur.

Fatca mais aussi ICMA

Comme l'avait dit, mercredi 17 avril à la Chambre des députés, le Premier ministre Jean-Claude Juncker, la «préhistoire» de l'échange automatique d'informations fiscales remonte à 2000 aux accords de Feira au Portugal. Mais, personne ne démentira au Luxembourg que les choses se sont surtout précipitées l'année dernière sous l'effet conjugué de trois facteurs majeurs: le premier étant la loi américaine Fatca et le second, le rejet fin 2012 par le Parlement allemand de l'accord fiscal dit Rubik avec la Suisse, ce qui aurait court-circuité les efforts de la Commission européenne pour en finir avec le secret bancaire. La troisième étape cruciale, face à ces deux échecs, aura été franchie le 5 octobre 2012 avec la signature par l'Association des banques et banquiers Luxembourg (ABBL), sous l'impulsion de sa branche dédiée à la gestion privée, le Private Banking Group d'une charte de qualité sur les activités de gestion de patrimoine de l'Association internationale des marchés des capitaux (ICMA). Cette charte encourage les banques signataires à respecter certains standards de bonne conduite, du respect des clients et d'intégrité, notamment en matière fiscale. Bien qu'il n'y ait pas dans ce texte de référence à l'échange automatique d'informations fiscales, plus question par exemple d'accepter des nouveaux clients étrangers qui n'auraient pas

déclaré leurs avoirs au Luxembourg.
Ce fut donc un premier pas concret des opérateurs de la gestion privée pour dire non à l'argent gris de l'évasion fiscale qui fit les beaux jours de la Place financière dans les années 1980 et 1990. La charte ICMA a été adoptée en décembre par l'association des gestionnaires de fortune (ALPP) puis plus récemment par les assureurs au niveau de l'Association des compagnies d'assurance, alors même que les contrats d'assurance-vie ne sont pas encore couverts par la directive européenne sur la fiscalité de l'épargne. Une centaine d'institutions financières l'ont déjà adoptée, membres ou non-membres de l'ABBL.
Les banques d'origine suisse ont même été parmi les premières à signer la charte, dont UBS en décembre et Crédit Suisse en octobre. Même les établissements extra-européens comme Bank of China ont souscrit à cette initiative, qui a été soutenue des deux mains par le régulateur luxembourgeois. Dans une lettre circulaire du 3 décembre 2012 adressée aux comités de direction et conseils d'administration des établissements financiers, la Commission de surveillance du secteur financier (CSSF) a demandé aux banquiers de la Place de ne plus accepter que de l'argent «blanc» et d'encourager «activement» leurs clients non-résidents européens à se mettre en conformité avec leur fisc d'origine.
Du coup, les banques se sont mises à écrire à leurs clients, certaines pour leur donner un ultimatum de six mois pour se mettre en règle avec leur fisc et déclarer leurs comptes au Luxembourg, d'autres moins conciliantes pour leur demander de le faire «sans délai». La KBL avait adressé le 28 mars dernier à tous ses clients une lettre type en y indiquant qu'en raison de Facta et de l'évolution au niveau européen, il fallait s'attendre à un passage à l'échange automatique d'informations au 1er janvier 2015, voire déjà en 2014 avec les Etats-Unis et que leurs données allaient être communiquées. ■

LA MOITIÉ DES BANQUES LUXEMBOURGEOISES POURRAIENT FERMER APRÈS 2015

L'après-2015 risque d'être sanglant au niveau de l'emploi, bien que personne n'ose émettre de pronostics à ce sujet. Un débat sur les conséquences pratiques de l'assouplissement du secret bancaire a été lancé à l'initiative d'un des avocats fiscalistes les plus réputés de la Place financière, Me Alain Steichen.
Plus de la moitié des banques luxembourgeoises actives dans la gestion privée pourraient disparaitre avec l'entrée en vigueur en 2015 de l'échange automatique d'informations fiscales, a-t-il indiqué lors d'une conférence publique. «Il faut s'attendre à ce que seules 60 à 70 banques subsistent dans les années qui viennent», a déclaré l'avocat luxembourgeois qui s'exprimait sur les conséquences du passage à l'échange automatique d'informations fiscales auquel le Luxembourg s'est engagé à partir du 1er janvier 2015.

La Place financière compte actuellement 141 banques. «Les activités de banques privées vont devenir difficiles et je m'attends à un sérieux changement du paysage bancaire, car il y aura des retraits des clients», a souligné l'avocat, précisant que certaines banques de gestion privée «perdront, suite à ces retraits, la masse critique pour leur permettre de survivre» et que seules les structures importantes pourront survivre.
Citant des chiffres de l'ABBL estimant les montants des avoirs en gestion privée à 300 milliards d'euros, dont plus de la moitié appartiennent à des ressortissants de l'Union européenne, qui ne bénéficieront plus du secret bancaire vis à vis du fisc, Me Steichen a indiqué que la majorité des clients européens des banques du Luxembourg avaient des avoirs se situant entre 100.000 et 500.000 euros, pour l'essentiel non-déclarés au fisc de leur pays. «La grande partie de la clientèle des banques luxembourgeoises a de l'argent non-déclaré», a-t-il souligné, ajoutant que ces clients n'avaient pas beaucoup d'autres choix que de fermer leurs comptes au Luxembourg et rapatrier leur argent dans leur pays d'origine.
«Je ne crois pas aux discours rassurants des politiques et de certains banquiers luxembourgeois qui veulent nous faire croire que les fonds placés au Luxembourg sont de l'argent blanc», a encore indiqué Me Steichen.

Le discours de l'avocat tranche radicalement avec celui du Premier ministre Jean-Claude Juncker qui avait annoncé le 17 avril dernier un assouplissement du secret bancaire et le passage à l'échange automatique d'informations pour les résidents de l'UE qui détiennent des comptes au Luxembourg, essentiellement en raison du secret bancaire. Jean-Claude Juncker avait affirmé que le Luxembourg ne vivait pas de l'argent de l'évasion fiscale et que les «lumières n'allaient pas s'éteindre en 2015» pour les banques luxembourgeoises, après la levée du secret bancaire pour les résidents de l'UE.
Un des dirigeants de l'ABBL avait récemment indiqué sur son blog personnel qu'il fallait s'attendre en 2013 à une régression de 10% des actifs en gestion privée au Luxembourg, mais que le niveau des 300 milliards d'euros d'actifs serait retrouvé dès 2014.

1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Verventi 100 mg, 50mg et 25mg comprimés pelliculés. 2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé contient 100 mg, 50mg ou 25mg de sildénafil (sous forme de citrate). Excipient **à effet** notoire: lactose monohydraté **:1mg par comprimé de 25mg, 2mg par comprimé de 50mg et** 4 mg par comprimé de 100mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés blancs à blancs-cassé, en forme de losange arrondi, de dimensions 14,1 x 10,2 mm, marqués de respectivement "25mg","50mg" et "100" sur une face. **4.1 Indications thérapeutiques.** Traitement des hommes présentant des **troubles de l'érection**, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que Verventi soit efficace. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Voie orale. *Utilisation chez l'adulte:*La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Verventi peut être retardée par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2). Utilisation chez les personnes âgées: un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées. *Utilisation chez les insuffisants rénaux: l*es recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min). La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ← 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. *Utilisation chez les insuffisants hépatiques :l*a clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par ex. une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. *Utilisation chez les enfants et les adolescents :*Verventi n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. *Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments:* à l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée. Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave). Verventi est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4). La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation est donc contre-indiquée : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiestérases rétiniennes). **4.8 Effets indésirables.** Le profil de sécurité de Verventi est basé sur 8691 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 67 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs. Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-marketing concernent une période estimée à plus de 9 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et inclus dans la base de données de tolérance. Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000)). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est inclue en tant que fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Affections du système immunitaire. Rare : réactions d'hypersensibilité. Affections du système nerveux. Très fréquent : céphalées; fréquent: sensations vertigineuses; peu fréquent: somnolence, hypoesthésie; Rare : accident vasculaire cérébral, syncope; fréquence indéterminée: accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie, récidive de crise d'épilepsie. Affections oculaires. Fréquent : troubles visuels, altération de la vision des couleurs; peu fréquent: atteintes conjonctivales, troubles oculaires, troubles lacrymaux, autres troubles de l'œil; fréquence indéterminée: neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, altération du champ visuel. Affections de l'oreille et du labyrinthe. Peu fréquent: vertige, acouphènes; rare: surdité *. Affections cardiaques. Peu fréquent: palpitations, tachycardie; rare: infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire; fréquence indéterminée: arythmie ventriculaire, angor instable, mort subite d'origine cardiaque. Affections vasculaires. Fréquent: rougeur; rare: hypertension, hypotension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Fréquent: congestion nasale; rare: epistaxis. Affections gastro-intestinales. Fréquent: dyspepsie; peu fréquent: vomissements, nausée, bouche sèche. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Peu fréquent: éruption cutanée; fréquence indéterminée: syndrome de Stevens Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET). Affections musculo-squelettiques et systémiques. Peu fréquent: myalgie. Affections des organes de reproduction et du sein. Fréquence indéterminée: priapisme, érection prolongée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Peu fréquent: douleur thoracique, fatigue. Investigations. Peu fréquent: accélération des battements du cœur. * Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil. **7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE433474 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 01/2013 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date d'approbation du texte : 01/2013. Médicament sur prescription.

Pfizer

essentials
we do more than just copy

NOUVEAU
100mg x 24
-40%
(vs 100mg x 12)
Verventi®
VERY VIAGRA®
aide les hommes avec une dysfonction érectile à retrouver la rigidité nécessaire[1]
Verventi® est LE générique de Viagra® produit par Pfizer
◆ Même forme
◆ Même usine
◆ Même efficacité
◆ Même profil de sécurité
◆ Qualité d'origine Pfizer
PRESCRIBED TO MORE THAN 37,000,000 MEN IN 15 YEARS[2,3]

Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

1) Kadioglu A, Grohmann W, Depko A et al. Quality of erections in men treated with fl exible-dose sildenafi l for erectile dysfunction: Multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. J Sex Med. 2008; 5:726–734.

2) Giuliano F, Jackson G, Montorsi F et al. Safety of sildenafi l citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract. 2010;64:240–255.

3) Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, AFMPS, La base de données des médicaments autorisés à usage humain. Dernière mise à jour: 19 février 2013. Accessible sur http://www.fagg-afmps.be/fr/items/banque_donnees/, consulté le 6 mars 2013.

130415-5/2013

Avez-vous la main verte ?

Pas vraiment ? Peu importe. Suivez-nous pour une balade guidée des plus beaux jardins de Sarthe et de Haute-Marne. Un voyage élégant, à la découverte de l'art topiaire - chapeau l'artiste ! - ou de romantiques jardins à l'anglaise.

Evy Werber

Les 'jardins remarquables' du Château du Lude

Inscrit parmi les châteaux de la Loire, Le Lude, situé à côté de La Flèche et non loin de la ville du Mans, est le premier château en arrivant du nord. Témoignage flamboyant de l'architecture française du Moyen-Age jusqu'au XVIII[e] siècle, cette impressionnante demeure sarthoise et privée est entourée de jardins historiques à la française labellisés 'jardins remarquables' par le Ministère de la culture.

On aime... ces jardins à la française rythmés par les topiaires (c'est tout un art de tailler les arbres et arbustes, pour qu'ils ressemblent à des personnages ou à des animaux...), les bassins et les magnolias en forme de pyramide ! Le Jardin de la source, composition intimiste à floraison printanière autour d'une rocaille et du pavillon d'inspiration chinoise. Le jardin de l'Eperon, revu en 1997 par l'architecte de jardin Augustin d'Ursel, qui accueille une roseraie et un labyrinthe, sertis dans des chambres d'ifs taillés. La promenade botanique créée en 2008 par le collectionneur botaniste Jacky Pousse avec ses collections d'érables, charmes, berberis, mahonias, chèvrefeuilles et fusains. Enfin, l'on vous conseille un petit tour au potager (accessible au public un week-end par mois, jusqu'en septembre) qui s'étend sur trois niveaux clos de murs. On y cultive toujours, pour l'usage familial, fruits et légumes de la région de la Loire. Serres, couches de semis et orangerie participent d'ailleurs encore à l'économie domestique.

Le majestueux Château du Lude.

Château du Lude, à environ 600 kms de Luxembourg-ville, visite des jardins de 10h à 12h30 et 14h à 18h, visite guidée du château de 14h30 à 18h, www.lelude.com

L'incroyable collection du Jardin du Petit-Bordeaux

Situé à Saint-Biez-en-Belin dans la Sarthe, ce jardin intime d'une superficie de deux hectares abrite une incroyable collection de 3.000 espèces et variétés d'arbres, de vivaces et de graminées.

Les jardins à l'anglaise du Petit-Bordeaux, so cute…

On aime… ce jardin à l'anglaise, propriété de Michel Berrou, qui a composé un décor savamment équilibré entre les formes, les volumes, les textures et les tonalités qui se succèdent au fil des saisons… Délicieusement poétique.

Jardin du Petit-Bordeaux à Saint-Biez-en-Belin, à environ 600 kms de Luxembourg-ville, ouvert jusqu'au 15 novembre. www.jardindupetitbordeaux.fr

Un jardin clos dans les courtines du Donjon de Ballon

Connue pour son donjon, la commune de Ballon, dans la Sarthe, abrite dans les courtines de cette demeure historique un jardin d'inspiration médiévale.

On aime… les topiaires et les roses anciennes sur tige qui protègent les plantes aromatiques et médicinales et les légumineuses anciennes.

Jardin du Donjon de Ballon, à environ 600 kms de Luxembourg-ville, ouvert les week-ends jusqu'à la mi-juillet puis tous les jours du 14 juillet au 4 septembre. www.donjondeballon.com

Un jardin médiéval dans les courtines du Donjon de Ballon.

Des jardins restaurés au Château de Joinville

Superbement restauré, le Grand Jardin du Château de Joinville, en aute-Marne, comporte deux espaces très différents…

On aime… le jardin Renaissance avec ses formes géométriques, et le parc romantique à l'anglaise, qui prend le contre-pied esthétique du jardin à la française, en s'inspirant du côté sauvage de la nature et en refusant donc toute régularité topologique. Le Grand Jardin abrite aussi les carrés: bouquetier, aromatique, fruitier et bien évidemment, médicinal.

Les jardins de Joinville abrite des carrés: bouquetier, aromatique, fruitier et médicinal.

Château du Grand Jardin à Joinville, à environ 230 kms de Luxembourg-ville, ouvert toute l'année, www.haute-marne.fr/legrandjardin

Jardins au pied d'un ancien moulin à Thonnance-lès-Joinville

Dans les Jardins de mon moulin en Haute-Marne, Philippe Lefort propose un moment d'évasion et de rêve sur de nombreux thèmes: jardins de fleurs blanches, d'eau (le doux ruissellement de l'eau vous accompagnera d'ailleurs tout au long de votre visite), des plates bandes à l'anglaise, d'inspiration médiévale ou roseraie.

On aime… découvrir une collection de pivoines, d'hostes, de roses, d'arbres, d'arbustes et d'hydrangeas. Dormir dans un ancien moulin du XVI^{e} siècle au cœur même des magnifiques jardins.

Les Jardins de mon Moulin en Haute-Marne, à Thonnance-lès-Joinville, à environ 200 kms de Luxembourg-ville, sont ouverts jusqu'au 6 octobre, www.lesjardinsdemonmoulin.fr

Une rubrique de Evy Werber

On sort

L'été sera **show**

De Luxembourg-ville à Gouvy, on découvre la convivialité des festivals en mode estival !

A LUXEMBOURG-VILLE

Le Festival World MeYouZik

Placé sous le signe des rencontres, de la coexistence et de la tolérance, MeYouZik défend la World Music et renforce l'image de Luxembourg-ville, capitale multiculturelle et cosmopolite par excellence, qui accueille sur son territoire 159 nationalités.

On y va pour… voyager aux quatre coins de la planète, découvrir le brassage de musiques électro-acoustiques du monde, et retrouver le traditionnel village MeYouVillage qui rassemble des ONG et associations actives dans divers projets de coopération et d'aide au développement. On aime ce festival résolument festif, à la belle ouverture d'esprit.

Festival World MeYouZik, le 6 juillet de 11h à 1h du matin, place Guillaume II, place Clairefontaine et rue du Saint-Esprit, un événement en plein air gratuit. www.rockumknuedler.lu

Le Festival Rock um Knuedler

Ce festival de rock en plein air gratuit est un pilier incontournable de la scène musicale luxembourgeoise depuis 23 ans: chaque année, ils sont en effet quelque 15.000 festivaliers à se rassembler sur la place Guillaume II ! La 23e édition est, comme toujours, prometteuse: elle présente 19 groupes qui se disputeront l'attention des spectateurs sur trois scènes en plein air. La grande scène Lion Stage accueillera BAP et les groupes de renommée nationale. La petite scène Horse Stage fera place aux nouveaux talents de la scène rock luxembourgeoise. La troisième scène, sur la place Clairefontaine, servira de tremplin aux groupes locaux et à un espace lounge.

On y va pour… BAP évidemment, la tête d'affiche du Rock um Knuedler. Ce groupe rock germanophone qui chante en dialecte colonais (BAP signifie papa en colonais) ne renie pas ses

© Claude Piscitelli

influences: Bob Dylan, Rolling Stones, Beatles, ou encore Bruce Springsteen qui s'est lié d'amitié avec le chanteur Wolfgang Niedecken. On reprendra en choeur les grands tubes du groupe: *Kristallnaach* ou encore *Verdamp lang her.* Festif en diable !

La 23e édition du Festival Rock um Knuedler, le 7 juillet de 15h à 24h, place Guillaume II & place Clairefontaine. Un événement gratuit. www.rockumknuedler.lu

Le Festival Blues'n Jazz Rallye

Chaque été, le fameux rallye de jazz et de blues rassemble plus de 25.000 amateurs de musique éclectique, dans les quartiers pittoresques de Grund et Clausen. Vous n'êtes pas fan de musique ? Peu importe, profitez de l'instant pour flâner et rencontrer des amis aux quatre coins des rues, dans un bel esprit de convivialité.

On y va pour… voir une cinquantaine de concerts sur 12 scènes en plein air et dans les salles de concerts, cafés et restaurants participants du Grund et Clausen ! Pour applaudir le bluesman américain John Primer (qui a notamment joué avec Willie Dixon et Muddy Waters) ou encore le maître de l'harmonica blues, Robert Jospeh Mischo. Côté jazz, rendez-vous est fixé avec plusieurs pointures dont les Allemands de Beat'n Blow, ou les Suisses de B-Connected, un groupe en constante évolution, qui pimente son jazz de sons orientaux, de hip-hop ou d'électro.

Festival Blues'n Jazz Rallye, le samedi 20 juillet à Luxembourg-ville, de 19h30 à 3h du matin, entrée gratuite, www.bluesjazzrallye.lu

Les concerts publics de la Place d'Armes

La tradition des concerts publics Place d'Armes remonte aux temps où la ville était forteresse fédérale (Bundesfestung) de 1815 à 1867 - le kiosque de la Place d'Armes datant de 1875. Aujourd'hui, tout au long de l'été, on perpétue cette tradition avec bonne humeur.

On y va pour… écouter des fanfares, des harmonies, des ensembles jazz, des big bands ou de la musique ambiante. Pour faire court: le classique, c'est tous les mercredis; le jazz, tous les vendredis, de 12h à 20h30.

Concerts publics Place d'Armes, entrée gratuite, jusqu'au 15 septembre.

A GOUVY

Le Festival de Jazz & de Blues

Direction l'Ardenne belge, à Gouvy, à deux pas du G-D de Luxembourg, pour le plus groovy des festivals. Pâturages, ruisseaux limpides, on est au milieu de nulle part, loin des villes et de la cohue, à 2 km à peine du lac de Cherapont. Les concerts se donnent sous chapiteau dans le parc boisé de la célèbre Ferme Madelonne dont le club accueille également des concerts.

On y va pour… battre la semelle au rythme du blues et se réchauffer les tympans au son du jazz, dans un cadre résolument bucolique et jovial. Pour découvrir des pointures internationales. José Luis Gutiérrez, Champian Fulton, Tom Harrel, Robert Jeanne, Freddie Redd, Lou Donaldson, Loretta and the Bad Kings, Dr Feelgood, Danny Bryant, Paul Lamb & the King Snakes séduisent en mode solo, band, trio, quintet, quartet. Groove assurée et ambiance surchauffée.

Le 34e Festival de Jazz & de Blues de Gouvy, les 2, 3 et 4 août, Ferme Madelonne à Gouvy, www.gouvy.eu/madelonne

Le Tango, un art d'aimer

Prix Spécial du Jury à Venise et Grand Prix à Varsovie pour Tango Libre, du réalisateur belge Frédéric Fonteyne. Une coproduction luxembourgeoise signée Samsa Film, qui jette dans la tourmente amoureuse des acteurs belges (dont François Damiens), mais aussi luxembourgeois, notamment Christian Kmiotek et Frédéric Frenay.

Evy Werber

Un soir, à un cours de tango, JC rencontre Alice. Il danse avec elle. Mais JC est gardien de prison et Alice femme de détenus. La femme de deux détenus plus exactement: Fernand et Dominic. Par amour pour elle, JC va transgresser toutes les règles. Par amour pour elle, ses hommes vont faire danser toute une prison.

Après *Une Liaison pornographique* et *La femme de Gilles*, Fréderic Fonteyne boucle sa trilogie de l'amour, et signe une tragi-comédie au rythme de pas de danse virils. Sur la piste: les Belges Anne Paulicevich (également scénariste du film), François Damiens et Jan Hammenecker, l'Espagnol Sergi Lopez, mais aussi des acteurs et des techniciens bien de chez nous.

La production luxembourgeoise: quelle santé !

Depuis plusieurs années, la production audiovisuelle du G.-D. du Luxembourg est en effet en pleine expansion. Tous les ans, notre pays produit ou coproduit une vingtaine de films, qui remportent régulièrement des prix prestigieux dans les festivals internationaux.

La société de production luxembourgeoise Samsa Films a placé pas moins de 5 films à l'incontournable Mostra de Venise ! Quant à *Pinocchio*, long-métrage d'animation réalisé par Enzo d'Alò et sorti en février de cette année, il a été produit par notre compatriote Nicolas Steil. Le film, qui a bénéficié d'un soutien du Film Fund Luxembourg, a d'ailleurs été entièrement fabriqué au Luxembourg, en Italie, en Belgique et en France. Un nouveau studio d'animation a spécialement été créé à Kehlen, et 50 personnes ont été engagées pour le film. Sans taire que les voix de la version française sont en grande partie réalisées par des comédiens résidant dans notre pays… C'est également un incontournable, voire pour certains professionnels du secteur, le film le plus attendu de l'année: *The Congress*, qui a fait l'ouverture de la Quinzaine des Réalisateurs (section non compétitive) au Festival de Cannes en mai dernier, a été coproduit par la société luxembourgeoise Paul Thiltges Distributions. A l'heure où nous bouclons cette page, nous ne connaissons pas encore le palmarès cannois, mais on croise les doigts pour voir cette coproduction luxembourgeoise remporter un franc succès… ■

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> 3 exemplaires du DVD Tango Libre de Frédéric Fonteyne.

Merci à Twin Pics.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu
(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

daflon® 500 MICRONISÉ

90 comprimés : 29,85 €
60 comprimés : 22,11 €
30 comprimés : 13,83 €

POUR QUE LA MALADIE VEINEUSE N'ÉVOLUE PAS...

RENFORCE LE TONUS VEINEUX*

PROTÈGE LA MICROCIRCULATION*

AUGMENTE LE DRAINAGE LYMPHATIQUE*

AUSSI EN BOÎTE DE 90 COMPRIMÉS

pour un traitement efficace et plus avantageux !

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. INDICATIONS THERAPEUTIQUES: - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques.- Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: - Maladie veineuse : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - Maladie hémorroïdaire: Crise aiguë: 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours, puis consolider par: Traitement de fond: 2 comprimés par jour. CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à la diosmine, aux flavonoïdes ou à un des excipients du produit. EFFETS INDESIRABLES : Quelques cas de troubles digestifs banaux et de troubles neurovégétatifs ont été décrits : - Troubles gastro-intestinaux: Fréquent : diarrhée, nausées, vomissement, dyspepsie - Troubles neurovégétatifs: Rare: vertiges, céphalées, malaise - Réactions cutanées: Rare: rash, prurit, urticaire TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : SERVIER BENELUX S.A./ N.V., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: BE145153 MODE DE DELIVRANCE: Libre. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : septembre 2008.

*Notice scientifique septembre 2008

SERVIER

Votre partenaire en phlébologie

Date d'approbation de l'information médicale : 06/06/2012

JUIN

Mercredi 12/06 de 13h à 14 h

Les formes graves de méningite

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Les formes graves de méningite
Orateur(s): Dr Nathalie Marx
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Lundi 17/06 à 19h

Les Conférences du Centre Hospitalier de l'Hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Thème(s): Imagerie des urgences: quels examens utiles/inutiles ? Revue des recommandations de bonnes pratiques
Orateur(s): Dr A. Cordebar
Info: Secrétariat de direction: Valérie Duguet – 2468-2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mardi 18/06 à 19h

Conférences du Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique Groupe Ortholux HKB

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): L'arthrose de la rotule. Intérêt de la prothèse fémoro-patellaire
Organisation: Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Reconstructrice de l'Appareil Locomoteur
Orateur(s): Dr Pit Putzeys
Info: Dr Pit Putzeys – 2468-4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mercredi 19/06 de 13h à 14h

Douleurs dorsales aux urgences pédiatriques

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Douleurs dorsales aux urgences pédiatriques
Orateur(s): Dr Ulli Lussem
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 19/06 à 18h30

Conférence «35 ans Rehazenter»

Lieu: Rehazenter, rue André Vésale 1, 2674 Luxembourg
Thème(s): La robotique: outil d'évaluation et de rééducation du membre supérieur
Orateur(s): Pr Thierry Lejeune
Info: www.rehazenter.lu

Lundi 24/06 de 8h15 à 8h45

Syndromes d'apnées du sommeil chez les enfants

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg (salle de staff, unité 40), 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr K. Abou Hamdan
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Symposium International de la Société Luxembourgeoise d'Andropause et de Ménopause

Vendredi 14 et samedi 15/06

avec la participation de la Belgium Menopause Society (BMS) l'Association d'Enseignement Post-Universitaire (AEPU) la Société Luxembourgeoise de Biologie de la Reproduction (SLBR)
Info: www.andropause.lu

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG

PERNISO®
PCSO-524™
Découvrez Perniso, la nouvelle puissance oméga 3
Perniso est un complément alimentaire, à base de l'extrait lipidique PCSO-524 de la moule *Perna Canaliculus*.
- Composition unique : DHA, EPA, OTA et ETA
- Biodisponibilité et sécurité optimales
- Protection naturelle contre l'oxydation
- Exempt d'ingrédient artificiel, de lactose, levure, blé, gluten, protéines de crustacés.

1 capsule par jour
Boîtes 30 et 90 capsules

Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.

Mercredi 26/06 de 14h à 15h

Les traumas en salle d'accouchement

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Bilan et prise en charge
Orateur(s): Dr Vincent Cassart
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Jeudi 27/06 de 15h à 16h

Achalasie: indication et technique chirurgicale

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg (salle de staff de l'UMADE,2e étage), 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr M. Goergen
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

JUILLET

Mercredi 3/07

Colloque Médico-Sportif d'Eich

Lieu: Salle des conférences de la maison Médicale Norbert Metz (5e étage) - 76 Rue d'Eich - 1460 Luxembourg
Thème(s): L'athlète diabétique
Organisation: Centre de l'Appareil Locomoteur, de Médecine du Sport et de Prévention du CHL et le Laboratoire de Recherche en Médecine du Sport (LRMS) du CRP-Santé
Orateur(s): Dr Michel Hermans
Info: www.crp-sante.lu

Mercredi 3/07 de 13h à 14h

La boiterie aux urgences

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr C. Schalbar
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Medi Quality www.mediquality.net
Nouveau: l'agenda Semper sur www.mediquality.lu

Mercredi 10/07 de 13h à 14h

Les laryngites

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr G. Dauphin
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 17/07 de 13h à 14h

Approche d'une neutropénie en pédiatrie

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr Christophe Vo
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 24/07 de 13h à 14h

Les invaginations intestinales

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr Cindy Gomes
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 31/07 de 13h à 14h

Prise en charge précoce de l'obésité en pédiatrie

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr Michael Witsch
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

AOÛT

Mercredi 7/8 de 13h à 14 h

Le malaise du nourrisson

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr Catherine Poncin
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

SEPTEMBRE

Lundi 16/09 de 8h15 à 8h45

Work related Asthma

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg (salle de staff, unité 40), 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr C. Charpentier
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

5e Journée de la Recherche Clinique

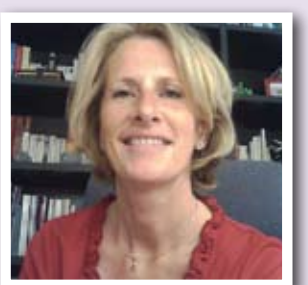
Mercredi 23/10 de 9h00 à 17h30

Organisée par le CIEC - CRP-Santé en liaison avec Semper

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG

CETTE RUBRIQUE EST LA VÔTRE

Cette rubrique est ouverte aux réunions médicales organisées au Grand-Duché et/ou par des organisateurs luxembourgeois. Vous avez un événement, un symposium ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise.
agenda@dsb.lu



CARPATHES SUR ALZETTE

CHÉRIE... FERME LA FENÊTRE... CES PONCTIONS DANS NOS FINANCES... ÇA ME FAIT FLIPPER
TU CROIS QUE ÇA LEUR FAIT QUOI LES ANTI-COAGULANTS ??
Samuel.

Dénomination :

D-vital® 500/440 Calcium / Vitamine D3 granulés effervescents.

D-vital® Forte1000/880 Calcium / Vitamine D3 granulés effervescents.

Composition qualitative et quantitative :

Un sachet contient les principes actifs suivants:

Un sachet contient les principes actifs suivants:	***D-vital 500/440***	***D-vital Forte 1000/880***
CARBONATE DE CALCIUM	1.250 mg = 500 mg Ca^{++}	2.500 mg = 1000 mg Ca^{++}
CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) :	440 UI	880 UI

Forme pharmaceutique : Granulés effervescents en sachets. Administration orale. **Indications thérapeutiques :** D-vital 500/440 et D-vital Forte 1000/880 sont indiqués - dans les situations caractérisées par une carence en calcium et un déficit objectivé en vitamine D ; - dans le traitement de l'ostéoporose, en complément à des traitements spécifiques, en cas de carence en calcium et de déficit objectivé en vitamine D. **Posologie et mode d'administration :** Verser la poudre, ensuite l'eau dans un verre. Boire immédiatement après dissolution. Adultes : Prévention de la fracture du col du fémur, traitement d'entretien des ostéoporoses, et apports calciques : en général : 1 g par jour de calcium élément et 880 UI de Vitamine D3 soit : 1 sachet de D-vital 500/440, deux fois par jour ou 1 sachet de D-vital Forte 1000/880, une seule fois par jour. Rem.: Pour la prévention des carences calciques de l'adulte les doses couramment recommandées sont: - pour la vitamine D : 200 à 400 UI (5 à 10 µg) par jour - pour le calcium: 800 mg de Ca^{++} par jour. Enfant : Carences calciques en période de croissance : 1 à 2 sachets par jour de D-vital 500/440 (un sachet = 500 mg de Ca^{++} et 440 UI Vit. D). **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives (Calcium et vitamine D3) ou à l'un des excipients. - Hypercalcémie. Hypercalciurie. Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 20 ml/min). Lithiase calcique. Calcifications tissulaires (néphrocalcinoses), - Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation. - Surdosage en vitamine D. - Myélome, métastases osseuses. **Effets indésirables :** Troubles gastro-intestinaux : rarement signalés : constipation, flatulences, nausées, diarrhée, douleur épigastrique. Troubles rénaux et urinaires : hypercalciurie. Troubles sanguins : risque d'hypophosphatémie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose. **Titulaire de l'enregistrement :** Will-Pharma, Avenue Monplaisir 33, 1030 Bruxelles. **Numéros d'enregistrement :** D-vital 500/440: 197IS55F1 – D-vital Forte 1000/880 : 197IS56F1. **Délivrance :** libre. - **Date de dernière mise à jour / approbation du RCP** : Date de dernière mise à jour : 11/2006 / Date d'approbation : 06/08/2007.

WILL PHARMA
LUXEMBOURG

2012/14 – DVIT – ADV

Prix public : D-vital 500/440 - 30 sachets : 10,34 €
D-vital Forte 1000/880 - 30 sachets: 16,24 €
D-vital Forte 1000/880 - 90 sachets: 38,93 €

BONE POWER • AGAINST OSTEOPOROSIS

FIXEZ LE CALCIUM SUR VOS OS

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Xarelto 10 mg comprimés pelliculés, Xarelto 15 mg comprimé pelliculé, Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**:Chaque comprimé pelliculé contient: *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 27,9 mg de lactose monohydraté ; *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 25,4 mg de lactose monohydraté ; *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 22,9 mg de lactose monohydraté.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE**: comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg*: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg*: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg*: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES**: **Indications thérapeutiques**: *Xarelto 10 mg*: prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 et 20 mg*: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que :insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration**: *Posologie Xarelto 10 mg*: la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg*: *Prévention des AVC et des embolies systémiques*: la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP*: la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg)). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*: chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*: il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*: chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*: la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières*: *Insuffisance rénale: Xarelto 10 mg*: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. *Xarelto 15 et 20 mg*: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. *Insuffisance hépatique*: l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. *Personnes âgées, poids et sexe*: aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique*: la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Mode d'administration*: voie orale. Xarelto 10 mg: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. Xarelto 15 et 20 mg: Les comprimés doivent être pris au cours des repas. *Contre-indications*: Xarelto 10 mg: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; saignement évolutif cliniquement significatif; atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C; grossesse et allaitement. Xarelto 15 et 20 mg: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur, telle qu'un ulcère gastrointestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, apixaban, dabigatran, etc) sauf en cas de relais par Xarelto ou inversement ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. ; atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ,y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. ; grossesse et allaitement. *Effets indésirables*: *XARELTO 10 mg*: *Résumé du profil de sécurité:* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans le cadre de huit études de phase III portant sur 16 041 patients exposés au rivaroxaban (au moins une dose). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (*6097 patients*)*: dose quotidienne maximale 10 mg, durée maximale du traitement 39 jours. *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) (2194 patients) :* dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants); durée maximale du traitement 21 mois. *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients):* dose quotidienne maximale 20 mg, durée maximale du traitement 41 mois. Au total, des évènements indésirables ont été rapportés chez environ 73 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 24 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus chez environ 6,8 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % des patients. Parmi les patients traités pour une TVP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 22,7 % des patients et une anémie chez environ 1,8 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés à un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III (prévention des évènements thromboemboliques veineux [ETEV] chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou [VTE-P], traitement de la TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP [DVT-T] et prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [SPAF]) Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées ci-dessous par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent : ≥ 1/100 à <1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. *Affections hématologiques et du système lymphatique*: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)(fréquent), thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). *Affections du système immunitaire*: réaction allergique, dermite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux*: vertiges, céphalées, syncopes (fréquent), hémorragie cérébrale et intracrânienne (peu fréquent) *Affections oculaires* : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent) *Affections cardiaques*: tachycardie (fréquent). *Affections vasculaires*: **hypotension, hématomes (fréquent);** formation d'un pseudo-anévrysme suite à une intervention percutanée* (fréquence indéterminée). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: épistaxis (fréquent), hémoptysie (peu fréquent). *Affections gastro-intestinales*: Hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont gingivorragie et rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissement[A] (fréquent); Sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires*: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent), ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: prurit (dont rares cas de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose (fréquent); urticaire, hémorragie cutanée et sous-cutanée (peu fréquent). *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: douleur des extrémités[A] (fréquent); Hémathrose (peu fréquent); Hémorragie musculaire (rare); syndrome des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires*: Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]) (fréquent); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (peu fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); Sensation d'inconfort (incluant malaise), oedème localisé[A] (peu fréquent). *Investigations*: élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatase alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des γ-GT[A] (peu fréquent). Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare) *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*: Hémorragie consécutive à la procédure (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, suintement au niveau de la plaie[A] (fréquent). A : effets observés dans l'étude VTE-P après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs. B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans les études DVT-T I *) Ces réactions se sont produites dans des études cliniques autres que les études de phase III chez des patients soumis à des interventions chirurgicales orthopédiques majeures des membres inférieurs, des patients traités pour une TVP et en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, ou des patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques. *XARELTO 15 et 20 mg*: *Résumé du profil de sécurité*: la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (au moins une dose). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (*6097 patients*)*: dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe (3997 patients); Dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives (4556 patients) :* dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients):* dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). Prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)(10225 patients); Dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement en plus de ASA ou ASA associé au clopidogrel ou ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois) Au total, des évènements indésirables ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aigüe, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. *Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans études de phase III* (les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (≥ 1/100, <1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données) : *Affections hématologiques et du système lymphatique*: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). *Affections du système immunitaire*: réaction allergique, dermite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux*: vertiges, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires*: hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques*: tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires*: hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*: epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales*: Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires*: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, , hémorragie cutanée et sous-cutanée, ecchymose (fréquent); urticaire (peu fréquent) *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires*: hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (incluant malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations*: élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des Γ-GTA (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*: hémorragie consécutive à la procédure (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; suintement au niveau de la plaie[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un SCA (suite à une intervention percutanée). Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: *Description de certains effets indésirables*: en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement apparent ou non au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie par saignement. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de vertiges, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, le risque hémorragique doit être évalué chez tout patient sous anticoagulant. **DELIVRANCE**: sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**: 30 Septembre 2008. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**:10 mg: 10/2012; 15-20 mg: 11/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament *http://www.ema.europa.eu/*.

10 mg 10 comp: € 47,46
10 mg 30 comp: € 104,27
15 mg 28 comp: € 92,29
15 mg 98 comp: € 242,59
15 mg 42 comp: € 121,96
20 mg 28 comp: € 92,29
20 mg 98 comp: € 242,59

L.BE.03.2013.1240

150 Years
Science For A Better Life

Cher Professeur, Cher docteur

Avant tout, nous tenons à vous remercier de la confiance que vous placez en **Xarelto®**, le premier anti-Xa par voie orale. A l'heure actuelle, le **Xarelto®** 10 mg, 15mg et 20mg sont déjà enregistrés pour la prévention et le traitement de vos patients dans les indications suivantes :

- **Prévention** des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).
- **Prévention** des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
- **Traitement** des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et **prévention** des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

Afin d'optimaliser la bonne utilisation du **Xarelto®**, nous vous transmettons ci-dessous quelques points pratiques pour chacune des indications.

Indication	Dosage			Remboursement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).	**Arthroplastie de la hanche**	**Arthroplastie du genou**		Conformément à l'article 105 des Statuts de CNS, **" la prise en charge des médicaments est soumise à la condition que ceux-ci soient prescrits, délivrés et administrés en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit tel que celui-ci a été approuvé lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)."**
	Un comprimé de 10 mg une fois par jour pendant 5 semaines	Un comprimé de 10 mg une fois par jour pendant 2 semaines		
Indication	**Dosage**			
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque	Fonction rénale normale et insuffisance rénale légère (clairance de créatinine 50-80 ml/min)	20 mg une fois par jour		
	Insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de créatinine 15-29 ml/min)	15 mg une fois par jour		
	Insuffisance rénale très sévère (clairance de créatinine < 15 ml/min)	Non recommandé		
Indication	**Dosage**	**Jour 1-21**	**Après 21 jours**	
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte	Fonction rénale normale et insuffisance rénale légère (clairance de créatinine 50-80 ml/min)	15 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour	
	Insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de créatinine 15-29 ml/min)	15 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour*	
	Insuffisance rénale très sévère (clairance de créatinine < 15 ml/min)	Non recommandé		

* Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP.

Nous espérons vous avoir apporté un complément d'information. N'hésitez pas à consulter le guide du prescripteur ainsi que la notice scientifique pour tout renseignement complémentaire.
Nous restons à votre disposition pour toute question via l'adresse suivante : questions@xarelto.be ou via téléphone au numéro : 8002 44 23

Recevez nos meilleures salutations.

Bayer s.a.-n.v.

Christel Eeckhout
Head of Marketing GM

H. Vangenechten
Group Product Manager Xarelto

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT SPIRIVA® 18 microgrammes poudre pour inhalation en gélule **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 22,5 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté équivalant à 18 microgrammes de tiotropium. La dose délivrée (c'est-à-dire la quantité de produit sortant de l'embout buccal du dispositif HandiHaler) est de 10 microgrammes de tiotropium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules vert clair, avec impression du code du produit TL 01 et du logo de la firme à l'extérieur des gélules. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Le tiotropium est un bronchodilatateur indiqué comme traitement d'entretien pour soulager les symptômes des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** Ce médicament est destiné uniquement à la voie inhalée. La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour, à la même heure, à l'aide du dispositif HandiHaler. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les gélules de bromure de tiotropium ne doivent pas être avalées. Le bromure de tiotropium doit uniquement être inhalé à l'aide du dispositif HandiHaler. **Populations particulières** Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés à la dose recommandée. Chez les patients atteints d'insuffi sance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/ min) voir rubriques 4.4. et 5.2. du "Résumé des Caractéristiques du Produit". Le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffi sance hépatique. **Population pédiatrique** L'utilisation dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'est pas justifiée dans l'indication mentionnée dans la rubrique "Indications thérapeutiques". **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra éduquer le patient au bon usage du dispositif. Instructions pour la manipulation et l'utilisation: voir le "Résumé des Caractéristiques du Produit". **CONTRE-INDICATIONS** Le bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, c'est-à-dire l'ipratropium ou l'oxitropium, ou au lactose monohydraté (excipient qui contient des protéines de lait). **EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité:** un grand nombre des événements indésirables mentionnés peuvent être attribués à l'action anticholinergique de SPIRIVA. Tableau résumé des effets indésirables: les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des réactions médicamenteuses indésirables (c'est-à-dire des événements attribués au tiotropium) observées dans le groupe du tiotropium (9.647 patients) et survenues au cours de 28 études cliniques groupées, contrôlées versus placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre quatre semaines et 4 ans. la fréquence est défi nie selon la convention en matière de fréquence comme suit: très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100 à < 1/10); peu fréquent (> 1/1.000 à < 1/100);

rare (> 1/10.000 à < 1/1.000); très rare (< 1/10.000); non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). Système classe organe / terme MedDRA recommandé Fréquence Troubles du métabolisme et de la nutrition: Déshydratation: Non déterminée - Affections du système nerveux: Etourdissements: Peu fréquents - Céphalées: Peu fréquentes - troubles du goût: Peu fréquents - Insomnie: Rare - Affections oculaires: Vision trouble: Peu fréquente - Glaucome: Rare - Augmentation de la pression intraoculaire: Rare - Affections cardiaques: Fibrillation auriculaire: Peu fréquente - Tachycardie supraventriculaire: Rare - Tachycardie: Rare - Palpitations: Rare - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Pharyngite: Peu fréquente - dysphonie: Peu fréquente - Toux: Peu fréquente - Bronchospasme: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Sinusite: Rare - Affections gastro-intestinales: Sécheresse buccale: Fréquente - Reflux gastro-oesophagien: Peu fréquent - Constipation: Peu fréquente - Candidose oropharyngée: Peu fréquente - obstruction intestinale, y compris iléus paralytique: Rare - Gingivite: Rare - Glossite: Rare - dysphagie: Rare - Stomatite: Rare - Nausée: Rare - Caries dentaires: Non déterminée - Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire: Eruption cutanée: Peu fréquente - urticaire: Rare - Prurit: Rare - Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate): Rare - oedème de Quincke: Rare - Infection de la peau, ulcère de la peau: Non déterminée - Sécheresse de la peau: Non déterminée - Affections musculo-squelettiques et systémiques: Gonflement articulaire: Non déterminée - Affections du rein et des voies urinaires: Dysurie: Peu fréquente - Rétention urinaire: Peu fréquente - Infection du tractus urinaire: Rare **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique comme la sécheresse buccale qui est survenue chez approximativement 4% des patients. dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9.647 patients traités par le tiotropium (soit 0,2% des patients traités). Les effets indésirables graves généralement attribués aux effets anticholinergiques comprennent le glaucome, la constipation et l'obstruction intestinale, y compris l'iléus paralytique, ainsi que la rétention urinaire. **Autres populations particulières** l'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 d-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 4 Be236047 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2012 **REPRESENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles **EDITEUR RESPONSABLE:** M. Connolly, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles. BIBE 13-04-187

Boehringer Ingelheim

Ce matériel promotionnel est seulement d'application pour le Spiriva® HandiHaler®

SPIRIVA® (tiotropium)